SEXTA EDICION

Inmunología en esquemas

J. H. L. PLAYFAIR

CTM
Servicios Bibliográficos S. A.

079
2i

VISIT…

Inmunología en Esquemas

J. H. PLAYFAIR

Profesor de Inmunología. Facultad de Medicina.
Universidad de Londres.
Reino Unido

SEXTA EDICION

Traducción:

DR. ANGEL ALONSO.

Profesor Titular de Microbiología.
Jefe de División Alergia-Hospital de Clínicas.
Director Carrera de Especialistas en Alergia e Inmunología Clínica - UBA.

CTM
Servicios
Bibliográficos
S.A.

Contenido

Prefacio, 6

Agradecimientos, 6

Sexta edición, 6

Cómo usar este libro, 7

Bibliografía consultada, 7

Inmunidad

1 El campo de la inmunología, 8

2 Mecanismos inmunitarios naturales y adaptativos, 10

3 Evolución de los mecanismos inmunitarios, 12

4 Células involucradas en la inmunidad: el sistema hematopoyético, 14

Inmunidad natural

5 Complemento, 16

6 Inflamación aguda, 18

7 Células fagocíticas: el sistema reticuloendotelial, 20

8 Fagocitosis, 22

Inmunidad adaptativa

(i) La base celular

9 Linfocitos, 24

10 Organos linfáticos primarios y linfopoyesis, 26

11 Organos linfáticos secundarios y circulación linfocitaria, 28

(ii) La base molecular

12 Evolución de las moléculas de reconocimiento, 30

13 Complejo mayor de histocompatibilidad, 32

14 El receptor del linfocito T, 34

15 Diversidad y síntesis de los anticuerpos, 36

16 Anticuerpos: estructura y funciones, 38

(iii) La respuesta inmune adaptativa

17 Procesamiento y reconocimiento antigénicos, 40

18 La respuesta humoral por anticuerpos, 42

19 Interacciones antígeno-anticuerpo e inmunocomplejos, 44

20 Respuesta inmune mediada por células, 46

(iv) Regulación

21 Tolerancia inmunológica, 48

22 Idiotipos, antiidiotipos y sus redes, 50

23 La red de las citoquinas, 52

24 Inmunidad, hormonas y sistema nervioso (neuroendocrinoinmunología), 54

Aplicaciones potenciales de la inmunidad

25 Inmunidad antimicrobiana: un esquema general, 56

26 Inmunidad antiviral, 58

27 Inmunidad antibacteriana, 60

28 Inmunidad antifúngica, 62

29 Inmunidad contra los protozoos, 64

30 Inmunidad contra los vermes, 66

31 Inmunidad antitumoral, 68

Efectos indeseables de la inmunidad

32 Daño inmunológico: una visión general, 70

33 Alergia y anafilaxia, 72

34 Complejos inmunes y enfermedades, 74

35 Inmunidad celular e inflamación crónica, 76

36 Autoinmunidad, 78

37 Rechazo de trasplante, 80

Inmunidad alterada

38 Inmunosupresión, 82

39 Inmunodeficiencias, 84

40 Virus de la inmunodeficiencia humana y SIDA, 86

41 Inmunoestimulación y vacunaciones, 88

Apéndices

42 Cuadro comparativo entre patógenos, células y anticuerpos, 90

43 Hitos en la historia de la inmunología, 91

Algunos problemas no resueltos, 91

44 La clasificación por los CD, 92

Indice, 93

Prefacio

Este no es un libro de texto para inmunólogos, quienes, por otra parte, tienen otros buenos para elegir. Más bien, está dirigido a aquellos en cuyo trabajo la inmunología tiene implicancias, pero que no poseen el tiempo necesario para abarcar un tema que parece intrincado y que es de rápida actualización.

Cualquiera que posea una buena formación en ciencias biológicas o en medicina está familiarizado con temas básicos que se relacionan estrechamente con la inmunología y no necesitan nada más que un rápido repaso para ponerse al día.

Este es un libro de esquemas que demostró, a través del tiempo, ser útil y fue compaginado cuidadosamente e ilustrado con sencillez y arte.

El proverbio chino que dice que una imagen equivale a mil palabras no fue acuñado ciertamente por un docente de inmunología o su autoestima no podría haber sido tan baja.

En este libro el texto fue simplificado al mínimo necesario para comprender los esquemas, omitiendo todas las referencias históricas y detalles técnicos que pueden ser encontrados en los textos clásicos de la materia listados más abajo.

Tratando de desarrollar esta obra en un punto equidistante entre la claridad y la actualización, soy consciente de que no he logrado ninguno de ellos por amplio margen. Pero, también en inmunología, todo lo que es nuevo no siempre resulta cierto, mientras que la idea de esta presentación, aún poco ortodoxa, de hacer simple lo que otros exponen en forma compleja, recuerdan las sentidas palabras del Dr. Johnson que dicen: "el sueño de un filósofo sentencia el despertar de un lexicógrafo".

Mi objeto fue el de convencer a los colegas de especialidades conexas que la moderna inmunología no es un campo prohibido, como muchos creen. Quizás el precio de la especialización hace que aspectos importantes de la naturaleza sean interdisciplinarios, y por ello permanecen ignorados durante muchos años (el trasplante de órganos es un buen ejemplo).

Los científicos son los suficientemente inteligentes como para estar alertas sobre otras áreas, y es por ello que emergen nuevas disciplinas, como le ocurrió a la inmunología en su momento a partir de los bacteriólogos, hematólogos, químicos y otros más.

Agradecimientos

Mi enorme deuda es para con los inmunólogos que realizaron los descubrimientos que se exponen en este libro; si los tuviera que citar a todos ellos por su nombre, éste no sería un libro pequeño. Agradezco a mis colegas del Hospital Middlesex toda la información, sugerencias y críticas hechas a la primera edición, especialmente al Dr. J. Brostoff, Dr. A. Cooke, Dr. V. Eisen, Prof. F. C. Hay, Prof. P. Lydyard, Dr. D. Male, Dr. S. Marshall-Clarke y Prof. I. M. Roitt. Actualmente debo agregar al Dr. B. Chain, Dr. P. Delves y Dr. T. Lund. Mostré el manuscrito al Prof. H. E. M. Kay, al Prof. C. A. Mims y al Prof. L. Wolpert, quienes realizaron valiosas sugerencias para mejorarlo. Mi hijo Eduardo me brindó su opinión de estudiante. Finalmente, debo agradecer a Per Saugman y sus sucesores en Blackwell Científica Editores por su apoyo permanente.

Sexta edición

La influencia dominante sobre la inmunología desde la quinta edición de 1992 fue la de la biología molecular. Literalmente, docenas de genes que controlan los procesos inmunitarios fueron aislados, secuenciados, clonados, mutados, transfectados y "dejados a un lado", con resultados a veces predecibles y a veces inesperados. A nivel celular, grandes aportes se hicieron en la comprensión de cómo los antígenos son procesados y presentados a los linfocitos, y por ello se incorporó un capítulo al respecto. El papel de los carbohidratos en el reconocimiento inmune está en pleno análisis y requiere investigación.

Cómo usar este libro

Cada uno de los esquemas (listado: pág. 5) representa un tema en particular correspondiente a 45 minutos de exposición. Los neófitos en el tema deberían leer primero el texto de la página izquierda empleando las figuras sólo como guía. Una vez que la idea general ha sido comprendida, es mejor concentrarse en un esquema por vez. Algunos de ellos son un poco complicados y no pueden ser captados "en una mirada", pero se los puede interpretar con la ayuda de las leyendas de las páginas de la derecha.

El índice analítico puede ser consultado para ulterior información sobre determinados detalles. Una vez hecho esto, sólo se requerirá de una rápida mirada para refrescar la memoria. Los esquemas no están hechos a escala y fueron diagramados sintéticamente. Para tener una idea del tamaño real de algunas de las células y moléculas mencionadas, el lector debe remitirse al capítulo 42. Muchos ejemplos son tomados del ratón, que fue un animal muy útil en la inmunología experimental, pero también del hombre, que es el objeto de nuestro estudio. Por suerte las dos especies tienen mucho en común desde el punto de vista inmunológico.

Bibliografía consultada

No puedo dejar de recomendar los textos que yo mismo consulto regularmente, los cuales me han suministrado el material de base para este libro.

Austyn J.M. & Wood K.J. (1993). Principles of Cellular and Molecular Inmunology. Oxford University Press, Oxford (735 pp).

Bibel D.J. (1988) Milestones ain Immunology. Science-Tech Publishers. Madison, Wisconsin (330 pp).

Brostoff J., Scadding G.K., Male D. & Roitt I.M. (eds) (1991) Clinical Immunology. Mosby Europe, London (379 pp).

Chapel H. & Heaney M (1993) Essentials of Clinical Immunology. 3rd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford (336 pp).

Janeway C.A. & Travers P. (1994) Immunobiology: the immune system in health and disease. Current Biology Limited, London (605 pp).

Kuby J. (1994) Immunology, 2nd edn. WH Freeman, New York (660 pp).

Lachmann P.J., Peters K., Rosen F.S. & Walport M.J. (eds) (1993) Clinical Aspects of' Immunology, 5th edn. Blackwell Scientific Publications.-Oxford (2176 pp).

Mims C.A. (1987) The Pathogenesis of Infectious Disease, 3rd edn. Academic Press, London (342 pp).

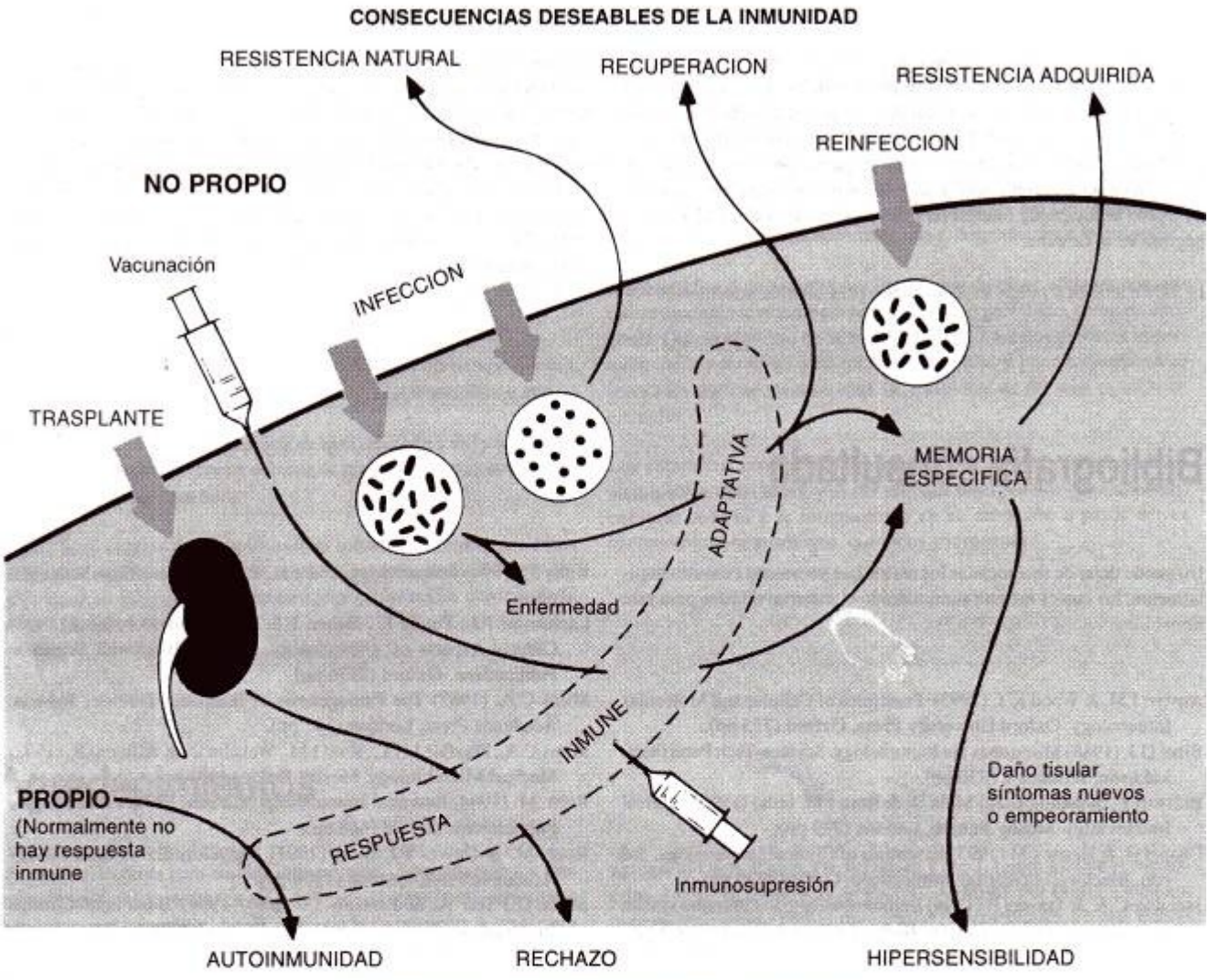
Mims C.A., Playfair J.H.L., Roitt I.M., Wakelin D. & Williams R. (1993) Medical Microbiology. Mosby, Europe (491 pp).

Roitt .M. (1994) Essential Immunology, 8th edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford (448 pp).

Roitt .M. & Delves P.J. (eds) (1992) Encyclopedia of Immunology Academic Press, London (1578 pp).

Stites D., Terr A. & Parslow G. (eds) (1994) Basic and Clinical Immunology, 8th edn. Prentice-Hall, London (870 pp).

1. El campo de la Inmunología



De las cuatro causas principales de muerte —traumatismos, infecciones, enfermedades degenerativas y cáncer—, sólo las dos primeras matan sistemáticamente a sus víctimas antes de la adultez, lo cual implica la pérdida de material genético de la especie. Por ello, todo mecanismo que atenúe ese efecto posee gran valor para la sobrevida, tal como lo apreciamos en la **cicatrización** y en la **inmunidad**, respectivamente.

Esta última está relacionada con el reconocimiento y procesamiento de materiales extraños ("no propios") que entran en el organismo (representados por las flechas grises en el gráfico) habitualmente como microorganismos infecciosos deletéreos para la vida; a veces, lamentablemente, incluyen a trasplantes renales beneficiosos para la supervivencia.

La resistencia a la infección puede ser **natural** (es decir, innata, inespecífica e inmutable) o **adquirida** como resultado de la respuesta **inmune específica o adaptativa** (centro de la figura).

La inmunología estudia los órganos linfáticos primarios y secundarios, las células efectoras, las moléculas responsables y los genes involucrados en el reconocimiento y procesamiento antigénicos ("sistema inmune"), así como sus respuestas e interacciones, las consecuencias favorables (al tope de la figura) y desfavorables (al pie) de su accionar y las maneras merced a las cuales puede ser ventajosamente incrementado o reducido.

Por lejos, el material extraño más importante que necesita ser reconocido, procesado y eliminado está en relación con los microorganismos patógenos, y así, la inmunidad comienza ni bien ellos ingresan en el organismo. Sin embargo, debe recordarse que la primera línea de defensa reside en mantenerlos fuera, y por ello el organismo posee una serie de mecanismos inespecíficos (**defensas externas**) cuya integración al sistema inmune propiamente dicho es sólo una cuestión semántica.

No propio: vocablo usado frecuentemente en inmunología y que involucra a todos los componentes ajenos al organismo humano. Los microorganismos patógenos, las células y órganos de animales de otras especies (heterólogos) son los ejemplos más destacados de "no propios", aunque en ocasiones ciertos alimentos y fármacos también pueden desarrollar reacciones inmunitarias.

Infección: la gama de microorganismos patógenos incluye a las bacterias, los parásitos, los virus y los hongos, que tratan de ganar acceso al organismo o a sus superficies, y que, de alguna manera, se constituyen en la principal **razón de existir** del sistema inmune. Los animales cuyo sistema inmune es deficiente o fue dañado sucumben a infecciones severas por estos microorganismos.

Defensas externas: la presencia de una piel intacta y de mucosas íntegras constituye una importante barrera natural contra el ingreso de microorganismos patógenos. Además, existen secreciones antibacterianas en piel y mucosas, como el sudor, los ácidos grasos, la acidez del estómago (aprox. pH2), el activo movimiento ciliar del epitelio respiratorio, el mucus, que contribuyen a impedir la colonización bacteriana, la cual, no obstante, muchos patógenos consiguen evadir y causan infección.

Resistencia natural: los patógenos que ingresan en el organismo (en la figura señalados como puntos o bastones negros) son habitualmente eliminados en minutos u horas por los integrantes de la inmunidad innata, siempre presente, mientras que otros (bastones en la figura) pueden evitar a esos integrantes, sobrevivir, causar enfermedad y sólo ser anulados por los recursos de la inmunidad adquirida o adaptativa (véase a continuación).

Respuesta inmune adaptativa: es el desarrollo o incremento de los mecanismos defensivos contra un patógeno (específico) particular. El resultado puede ser la eliminación del microorganismo y la **recuperación** total de la enfermedad, que, deja al huésped con **memoria específica**, la cual posibilita una segunda respuesta más efectiva ante un nuevo encuentro con el mismo patógeno. Esto se llama resistencia adquirida. Dado que el huésped no discrimina entre elementos más o menos patógenos, la respuesta tiene siempre la misma intensidad ante materiales extraños de cualquier naturaleza, incluso algunos relativamente inofensivos (como los pólenes).

Vacunación: es el método apropiado para estimular la respuesta inmune adaptativa y generar memoria y resistencia adquirida sin padecer la enfermedad respectiva. El vocablo deriva de vaccinia o pústula bovina, acuñado por Jenner al proteger contra la viruela.

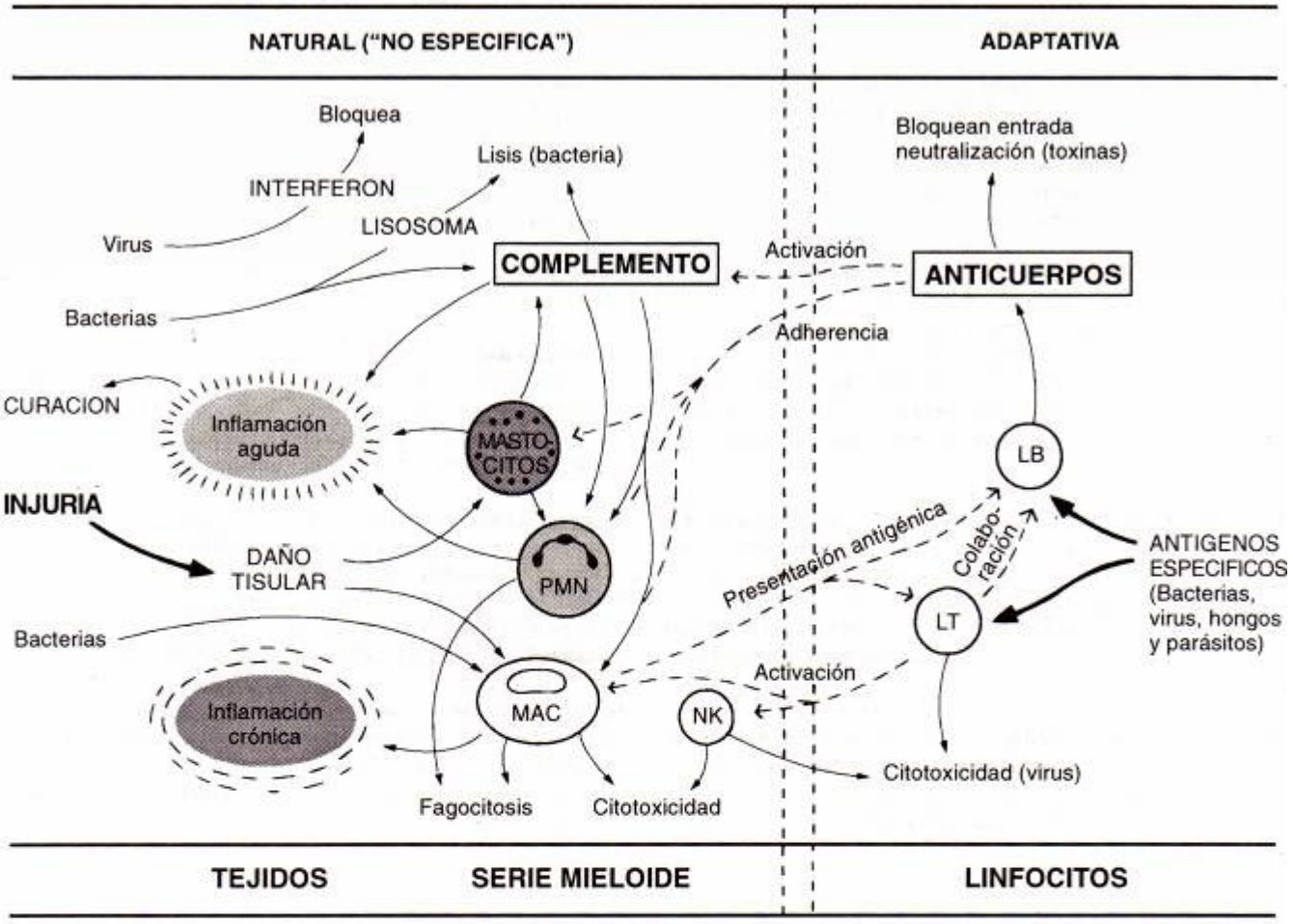
Trasplantes: las células u órganos de otro individuo habitualmente sobreviven a los mecanismos de resistencia naturales (innatos), pero son atacados por los de la **respuesta inmune** adaptativa que conduce a su rechazo.

Autoinmunidad: las células del sistema inmune no atacan a sus propios componentes, ya que una serie de delicados mecanismos inducen autotolerancia; sin embargo, en determinadas situaciones la respuesta adaptativa se comporta como si fueran extraños ("no propio") y generan **autodestrucción**, **autoagresión** o **autoinmunidad**.

Hipersensibilidad: en ocasiones, ante la reentrada de un estímulo específico (por ejemplo, alergeno), la memoria inmunológica reacciona de una forma inesperada produciendo daño tisular. Este fenómeno se advierte en las alergias y en algunas variantes de enfermedad renal. Obsérvese que algunos inmunólogos emplean el vocablo alergia en un amplio sentido para abarcar a todos los mecanismos de respuesta alterada.

Inmunosupresión: las enfermedades por autoagresión o autoinmunidad, los fenómenos de hipersensibilidad y sobre todo los fenómenos de rechazo postrasplante necesitan, a veces, la supresión de la respuesta inmune adaptativa por medio de fármacos (como ciclosporina A) u otros recursos.

2. Mecanismos inmunitarios naturales y adaptativos



Dado que la resistencia a la enfermedad puede ser natural (innata) o adquirida, los mecanismos subyacentes se pueden dividir en **naturales** (izquierda de la figura) y **adaptativos** (derecha), ambos constituidos por **células** (abajo) y por elementos **humorales** o séricos (mitad superior).

Los mecanismos adaptativos, evolutivamente nuevos, se imbrican con aquellos muy antiguos para desplegar una respuesta eficiente. Los mecanismos partícipes en la inmunidad innata son exactamente los mismos que actúan en la **inflamación** tisular provocada por una injuria inespecífica (cubrir la parte derecha de la figura). Células como los macrófagos, algunas proteínas como el complemento y la lisozima despliegan importante papel antibacteriano, al igual que el interferón lo hace contra los virus. Por ello, el término "no específico" como sinónimo de "natural" no es muy preciso.

La inmunidad adaptativa está basada en propiedades especiales de los **linfocitos** T y B (a la derecha) que responden selectivamente a miles de materiales no propios (extraños) llamados **antígenos**, ubicuos en el hábitat, lo cual significa una adaptación al medio circundante con la génesis de una memoria específica. Si bien los mecanismos adaptativos pueden actuar per se contra los antígenos, habitualmente apelan e involucran a elementos de la llamada inmunidad innata para lograr una respuesta más amplia que resulte eficaz. De esta interacción surge un proceso inflamatorio, que puede ser agudo o crónico, y que de ser lesivo para los tejidos constituye la **hipersensibilidad**.

Se resumen los componentes de ambas vertientes inmunitarias:

INMUNIDAD NATURAL

Interferón: es una familia de proteínas producidas rápidamente por diversas células en respuesta a la infección viral. Bloquea la replicación de los virus en otras células. También desempeñan un papel trascendental en la inmunorregulación y en la intercomunicación entre células inmunocomponentes (citoquina) (véase capítulo 23).

Lisozima (muramidasa): es una enzima segregada por los macrófagos, que ataca la pared celular de algunas bacterias; con los interferones componen el grupo llamado "antibióticos naturales".

Complemento: es una cascada enzimática-proteica presente en el suero sanguíneo, que al activarse genera efectos proinflamatorios y lisis de bacterias. Algunas de ellas lo activan directamente, mientras que otras necesitan de la colaboración de anticuerpos específicos (véase capítulo 5).

Lisis: salida irreversible del contenido de la célula luego del daño de la membrana.

Mastocito: célula grande que libera mediadores inflamatorios cuando es activada por anticuerpos o no. Debido al incremento de la permeabilidad vascular posibilita que células y complemento invadan tejidos cercanos y produzcan inflamación (véase capítulo 6 para más detalles de este proceso).

PMN: leucocito polinuclear neutrófilo; célula sanguínea y tisular de corta vida y gran actividad inflamatoria con gránulos lisosomales ricos en poderosas enzimas bactericidas.

MAC: macrófago o gran célula conectiva responsable de los procesos de presentación y procesamiento antigénicos, así como de remoción de detritos celulares y tisulares postinflamatorios. Como los PMN, derivan de la médula ósea (serie **mieloide**). Ambos componen un sistema fagocítico muy activo e indispensable.

Fagocitosis: capacidad de una célula de englobar y a veces digerir partículas. Los macrófagos y polimorfonucleares (también llamados "micrófagos") son las células fagocíticas más importantes.

Citotoxicidad: los macrófagos pueden matar a determinadas células, inclusive las tumorales, sin fagocitarlas; esta propiedad también la ejercen otras células linfocitarias.

NK (células killer naturales o células asesinas): son una variedad de linfocitos que matan células infectadas por virus y células tumorales, pero que no poseen receptor ni especificidades propias de éste.

INMUNIDAD ADAPTATIVA

Antígeno: es toda aquella sustancia que induce la producción de **anticuerpos**. En un sentido más amplio es aquel que estimula una respuesta inmune adaptativa. Pueden ser proteínas, polisacáridos, bacterias, células, o sea, elementos extraños al organismo ("no propios") que provocan una reacción específica. En general tienen alto peso molecular, pero, en ocasiones, moléculas de bajo peso y aun componentes "propios" pueden ser antigénicos. Lo principal es que este antígeno presenta en su superficie determinantes antigénicos o epítopes diferentes, que resulten así extraños al organismo que genera la respuesta inmune (véase capítulos 17-20).

Específico, especificidad: vocablos que denotan que la respuesta inmune está circunscripta a determinados epítopes presentes en un único antígeno y que tanto los anticuerpos como los linfocitos lo reconocerán; así, la respuesta contra el virus del sarampión sólo será efectiva contra éste y no contra el de la rubéola.

Linfocito: es una pequeña célula sanguínea que circula por los tejidos y la linfa patrullando la presencia de materiales "no propios". Su capacidad para reconocer antígenos específicos a través de idéntica especificidad y dividirse en numerosas células de idéntica especificidad y larga vida la convierten en la ideal para las respuestas adaptativas. Se dividen en dos grandes poblaciones: la B y la T (véase también capítulo 9).

Linfocitos B: son responsables de la vertiente humoral de la respuesta inmune. Codifican genéticamente para la diversidad de anticuerpos elaborados por los plasmocitos.

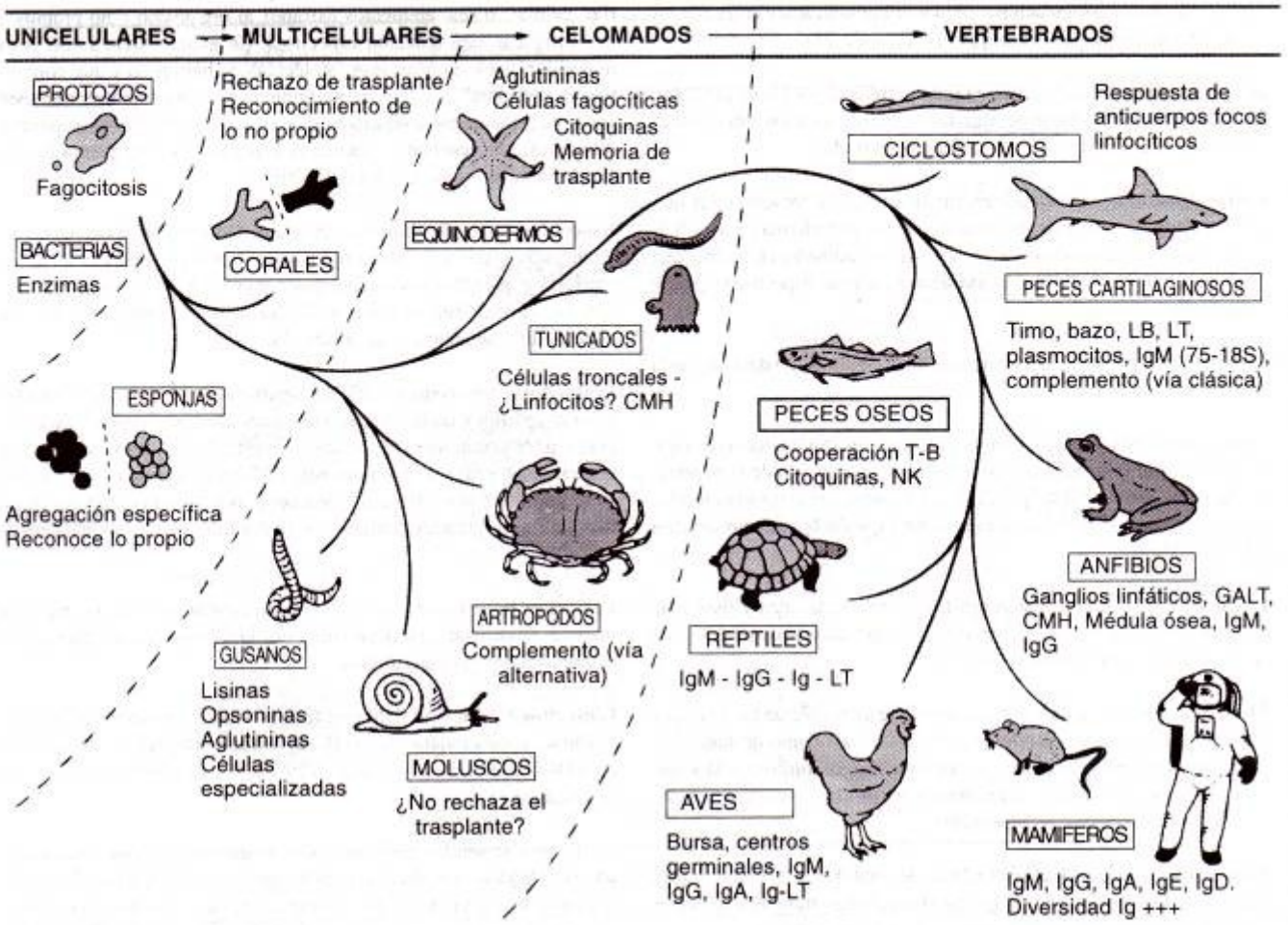
Linfocitos T: También llamados timoderivados; se subdividen en poblaciones colaboradoras de los B, supresoras, citotóxicas, productoras de ADCC y de actividad killer. A través del interferón activan a los macrófagos.

Anticuerpos: son las globulinas séricas que poseen un amplio rango de diversidad y especificidad para los antígenos del hábitat. Se unen a toxinas bacterianas y las neutralizan, al igual que a bacterias, virus, parásitos y hongos, que preparan para la fagocitosis macrofágica. Pueden activar al sistema del complemento a través de la vía clásica.

Presentación antigénica: es un fenómeno mediante el cual los macrófagos presentan al linfocito T un péptido antigénico en el contexto de las moléculas de histocompatibilidad de clases I y II, para iniciar una respuesta inmune adaptativa. Ocasionalmente, este fenómeno lo pueden desarrollar los linfocitos B. Es otro ejemplo de interacción eficiente entre componentes de la inmunidad innata y la adquirida.

Linfocitos T colaboradores y supresores: subpoblación linfocitaria requerida para la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B. Los **linfocitos T supresores** tienen el efecto opuesto.

3. Evolución de los mecanismos inmunitarios



Desde la humilde ameba buscando su alimento (figura arriba izquierda) hasta los mamíferos más evolucionados, con un complejo sistema inmune que evidencia respuestas humorales y celulares (abajo derecha), el proceso de reconocimiento de **"lo propio y lo no propio"** evidencia un firme desarrollo paralelo a la necesidad de los animales de mantener su integridad en un ambiente hostil. La decisión sobre en qué punto aparece el concepto de "inmunidad" es sólo semántico.
En la figura se exponen algunos de los hitos evolutivos más importantes del sistema inmune. Dado que muchas ventajas, una vez adquiridas, persisten en las especies siguientes, se acotan únicamente en las especies en las cuales aparecieron por primera vez. Se recordará que nuestro conocimiento de los animales primitivos está basado en los estudios de sus descendientes módernos, los cuales tienen un sistema inmune adaptado a estas circunstancias.

Considerando que el sistema linfocitario T se ocupa del reconocimiento de "lo propio alterado" o de lo "no propio", parece razonable especular que sus raíces estarán evolutivamente antes que la de los anticuerpos, generalmente restringidas a los vertebrados. En los mamíferos, se pueden distinguir tres **sistemas** distintos de **reconocimiento** basados en moléculas expresadas en LB solamente (anticuerpos), en LT solamente (receptor T para el antígeno) y en una gran variedad de células, las derivadas del complejo mayor de histocompatibilidad, todas ellas presumiblemente emparentadas y descendiendo de un gen ancestral común.

Además, no se descarta la existencia de receptores a nivel de los macrófagos, cuyas moléculas y genes no se han identificado aún, y que no pertenecen a los conocidos.

Los linfocitos, con sus características propiedades de **especificidad** y **memoria**, parecen haber aparecido en los vertebrados más tempranos, lo cual induce a pensar que la respuesta adaptativa apareció con ellos. Por qué sucedió esto, nunca fue satisfactoriamente explicado, pero se puede concebir que los vertebrados tendrían unas demandas ambientales muy intensas y que por ello debieron desarrollar una respuesta más compleja contra la infección. El advenimiento de las técnicas de biología molecular y estudio del ADN aplicadas a los primitivos animales, y aun a fósiles, contribuirá a develar muchas incógnitas. Por fin, el estudio de un sistema inmune en los vegetales también ha sido encarado.

INVERTEBRADOS

Bacterias: células procariotas que pueden sufrir infecciones por virus (bacteriófagos). Las endonucleasas de restricción, tan atractivas para la ingeniería genética, serían las responsables de la destrucción del ADN viral y no del propio. Los bacteriófagos resistentes ejemplifican las limitaciones de la inmunidad innata o natural.

Protozoos: animales unicelulares carentes de clorofila que se alimentan por fagocitosis, aunque poco se conoce acerca del reconocimiento del alimento; las proteínas de la membrana están bajo estricto control genético.

Esponjas: sus células pueden vivir libremente o en grupos, pero poseen glucoproteínas específicas de especie que posibilitan el reconocimiento de lo "propio" y evitar así la formación de híbridos, que, provocados experimentalmente, inducen una zona de necrosis en el contacto entre ellos; en un segundo injerto, esta necrosis se expresa en forma acelerada.

Corales: aceptan trasplantes genéticamente idénticos (singeneicos), pero rechazan muy lentamente a aquellos no idénticos (alogeneicos), con daño para ambos animales. Habría alguna evidencia de memoria específica (¿adaptativa?).

Gusanos (helmintos): una propiedad de los animales con celoma es la especialización celular. En los gusanos de tierra existen por lo menos cuatro tipos celulares involucrados en el rechazo de injertos, mientras que otras células elaboran productos antibacterianos. Todas son fagocíticas.

Moluscos y artrópodos: curiosamente no presentan rechazo de injertos debido a la falta de heterogeniedad del complejo mayor de histocompatibilidad más que a la ausencia de un sistema de rechazo. No obstante, los factores humorales son destacados, responsables de su resistencia a algunos parásitos a través de la vía alternativa.

Equinodermos: la estrella de mar acaparó la atención en 1882 cuando Metchnikoff demostró en ellas la existencia de células fagocíticas especializadas. Los injertos alogeneicos son rechazados con un infiltrado celular y con respuesta de memoria específica intensa. Fueron identificadas moléculas similares a la interleuquina-1 y al factor de necrosis tumoral alfa.

Tunicados (ascidia, *Amphioxus*): estos prevertebrados muestran los siguientes avances: células hematopoyéticas que se autorrenuevan, células cuasi-linfoideas y un CMH simple que controla el rechazo de trasplantes extraños.

VERTEBRADOS

Ciclóstomos (lamprea, peces sin mandíbula): son los más tempranos vertebrados que sobreviven con células linfoideas organizadas en focos en la faringe y la primera inmunoglobulina anticuerpo bien definida en una molécula de cuatro cadenas producidas en respuesta específica. Se destaca que otras moléculas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, como las moléculas de adhesión, están presentes en otros invertebrados como los artrópodos.

Peces cartilaginosos (tiburones): la aparición del timo, de la respuesta inmune secundaria y de los plasmocitos con alta y rápida producción de anticuerpos representan un hito en la evolución del sistema inmune. Las cadenas de las inmunoglobulinas tienen puentes disulfuro, y las formas con bajo y alto peso molecular posiblemente resultan de la polimerización más que de clases diferentes. Hacen su aparición moléculas de la vía clásica del complemento.

Peces óseos: las diferentes respuestas a los mitógenos y la evidencia de cooperación celular en la producción de anticuerpos sugieren funciones T y B. Hay indicios de células NK y elaboración de IL-2 e interferón. Se producen reacciones mixtas linfocitarias, pero no hay un CMH del tipo de los mamíferos.

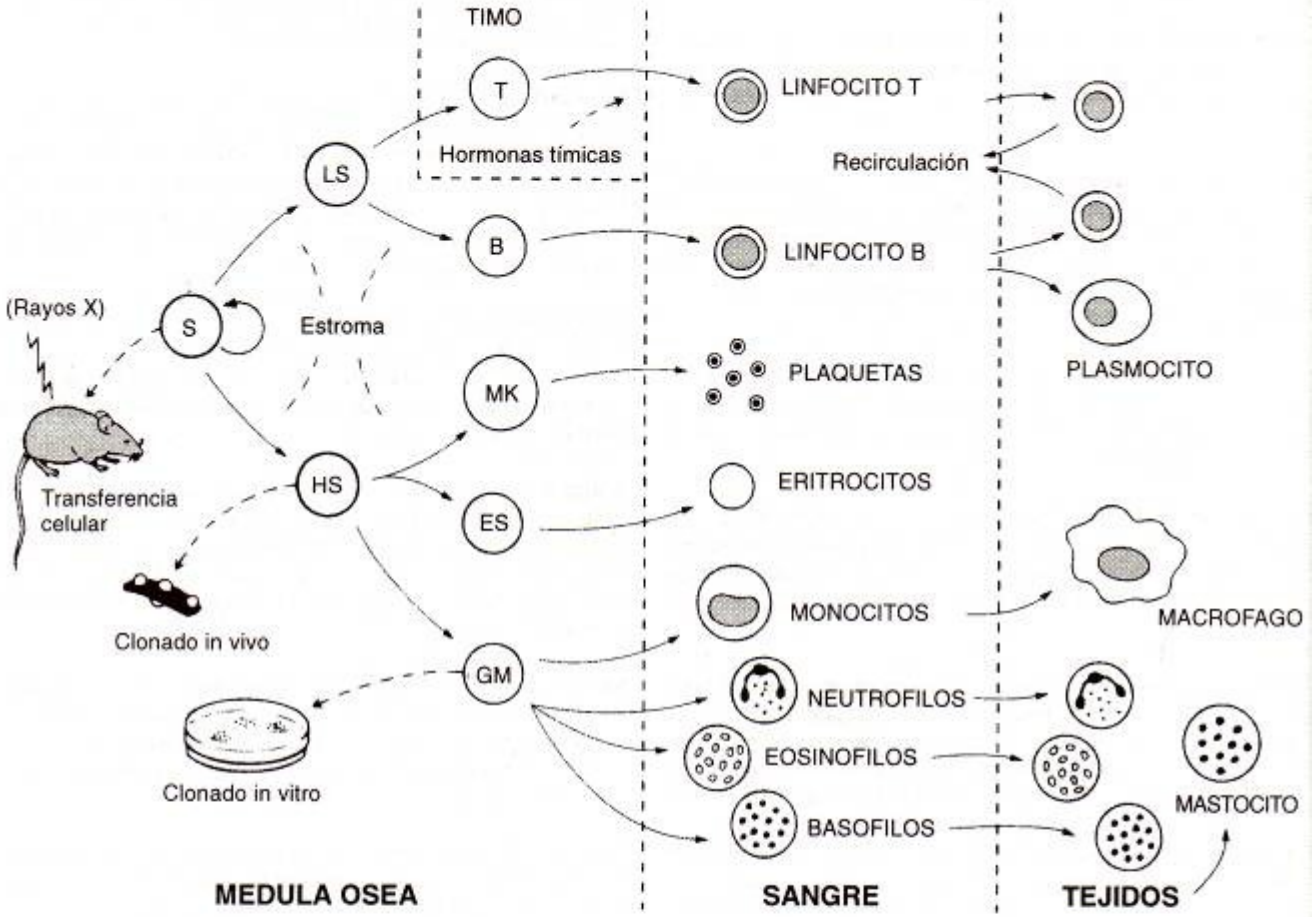
Anfibios: aparece otra clase de inmunoglobulina (IgG) y antígenos del CMH muy claramente. Durante la morfogénesis de renacuajo a rana se desarrolla tolerancia específica a los antígenos del nuevo estadio. Aparecen por primera vez nódulos linfáticos ganglionares y el tejido linfático asociado al intestino (GALT), al igual que la hematopoyesis en la médula ósea.

Reptiles: se pensaba que portaban en su timo células con inmunoglobulinas similares a las del suero, pero es probable que esto sea sólo un antecedente del receptor T y que los antisueros detecten una reactividad cruzada con las inmunoglobulinas (un problema bastante frecuente en inmunología).

Aves: todas las aves producen sus LB en un órgano cercano a la cloaca (la bolsa de Fabricius o bursa). Poseen un timo grande y multilobular sin nódulos convencionales. El sistema del complemento es muy diferente del de los mamíferos (el factor B toma el lugar de C2 y C4) (véase capítulo 5).

Mamíferos: se caracterizan por una mayor diversidad de clases y subclases de inmunoglobulinas y de antígenos del CMH, más que por la adquisición de otras funciones efectoras. Hay aspectos curiosos: las ratas poseen una inmunidad innata muy fuerte y otros, como la ballena y el hámster, tienen escaso polimorfismo del CMH. Por fin, hombres y ratones son inmunológicamente muy similares (por fortuna para los hombres).

4. Células involucradas en la inmunidad: el sistema hematopoyético



La gran mayoría de las células que participan en la inmunidad de los mamíferos derivan de precursores de la **médula ósea** (parte izquierda de la figura), que circulan en la **sangre**, entrando y saliendo de los **tejidos** cuando las circunstancias lo requieren. Fue documentada la existencia de células primitivas totipotenciales (**stem-cells**) en los adultos, que tienen la capacidad de diferenciarse en todos los tipos de células sanguíneas. Su hábitat es la médula ósea y rara vez circulan en la sangre (1:100.000 células). Experimentos de transferencia celular y análisis cromosómico en ratones irradiados (izquierda-centro) y el *clonado in vivo* e *in vitro* de pequeños acúmulos celulares permitieron estudiar su morfología y diferenciación, al igual que la identificación de las unidades formadoras de colonias (CFU y BFU) (izquierda-abajo). La proliferación y diferenciación de todas estas células están bajo la influencia de los **factores de crecimiento** liberados por la estroma de la médula ósea y otras células (véase capítulo 23).

Contrariamente a otras células hematopoyéticas, los linfocitos no se dividen en condiciones normales, salvo estimulación, y la propagación de los clones suele requerir estimulación antigénica repetida en presencia de los factores de crecimiento, lo cual lleva a células reactivas específicas.

La fusión de una célula tumoral más un LB y/o LT produce un clon híbrido inmortal o "hibridoma", de gran valor para la producción de anticuerpos monoclonales en el primer caso (véase capítulo 9).

VOCABULARIO

Los hematólogos reconocen muchos estadios entre la célula troncal (stem-cell) y las células maduras (por ejemplo, en la serie roja: proeritroblasto, eritroblasto, normoblasto, eritrocito). El sufijo **"blasto"** define a una célula temprana, en división y relativamente indiferenciada, pero también describe a linfocitos estimulados por un antígeno o un mitógeno y que están prontos a dividirse (transformación blástica).

Estroma: son las células endoteliales y otras no hematopoyéticas que brindan apoyo y que segregan factores de crecimiento para la hematopoyesis.

S: stem-cell o célula primitiva totipotencial o reticular primitiva que se autorrenueva en la médula ósea, de indiscutible existencia, pero de discutible morfología.

LS: stem-cell linfoidea o precursora de la progenie linfática B y T.

HS: stem-cell hematopoyética precursora de nódulos celulares en el bazo y responsable de los restantes linajes (mieloide, eritroide, macrófago y megacariocito) codificados bajo la sigla CFU-GEMM.

ES: stem-cell eritroide destinada a diferenciarse en eritrocitos. Los hematólogos diferencian entre BFU y CFU sobre la base de sus patrones de crecimiento in vitro. Un factor de crecimiento producido localmente en el riñón como respuesta a la anoxia (eritropoyetina) es una glucoproteína que acelera la diferenciación de los precursores en eritrocitos necesarios para transportar el oxígeno. Es un típico ejemplo de retroalimentación ("feed-back") negativa.

GM: también llamado CFU GM o precursor común de granulocitos y monocitos. Es una célula capaz de diferenciarse en diversas células de la serie mieloide según los factores de crecimiento o estimuladores de colonias presentes.

Neutrófilos: o PMN, es el más común de los leucocitos circulantes de vida corta, con actividad fagocítica y con poderosas enzimas lisosomales.

Eosinófilos: otros leucocitos sanguíneos y tisulares con gránulos poseedores de proteínas catiónicas, básicas, neurotoxinas y otras enzimas capaces de destruir parásitos.

Basófilos: leucocitos con gránulos metacromáticos ricos en histamina y receptores de alta afinidad para la IgE, lo cual lo hace doblemente partícipe en inflamaciones agudas importantes. Tanto los neutrófilos, eosinófilos y basófilos han recibido el nombre de granulocitos por sus gránulos citoplasmáticos.

Monocito: la célula más grande en la sangre circulante, que en los tejidos da lugar al macrófago.

Macrófago: es el principal fagocito de las serosas (por ejemplo: pleura, peritoneo) y del tejido conectivo.

Megacariocito: es el precursor plaquetario.

Plaquetas: pequeñas células responsables de la reparación de los vasos sanguíneos dañados ("hemostasis"), pero también fuente de activos mediadores inflamatorios (PAF) (véase capítulo 6).

T: linfocito timodependiente, timoderivado o timoprocesado.

Hormonas tímicas: pequeños péptidos extraídos del epitelio tímico (por ejemplo, timosina) capaces de inducir la diferenciación de los linfocitos T (véase capítulos 9-11).

B: linfocito B o bursadependiente precursor de los plasmocitos productores de anticuerpos. En la vida fetal, el hígado puede ejercer el papel de órgano bursa, como en las aves.

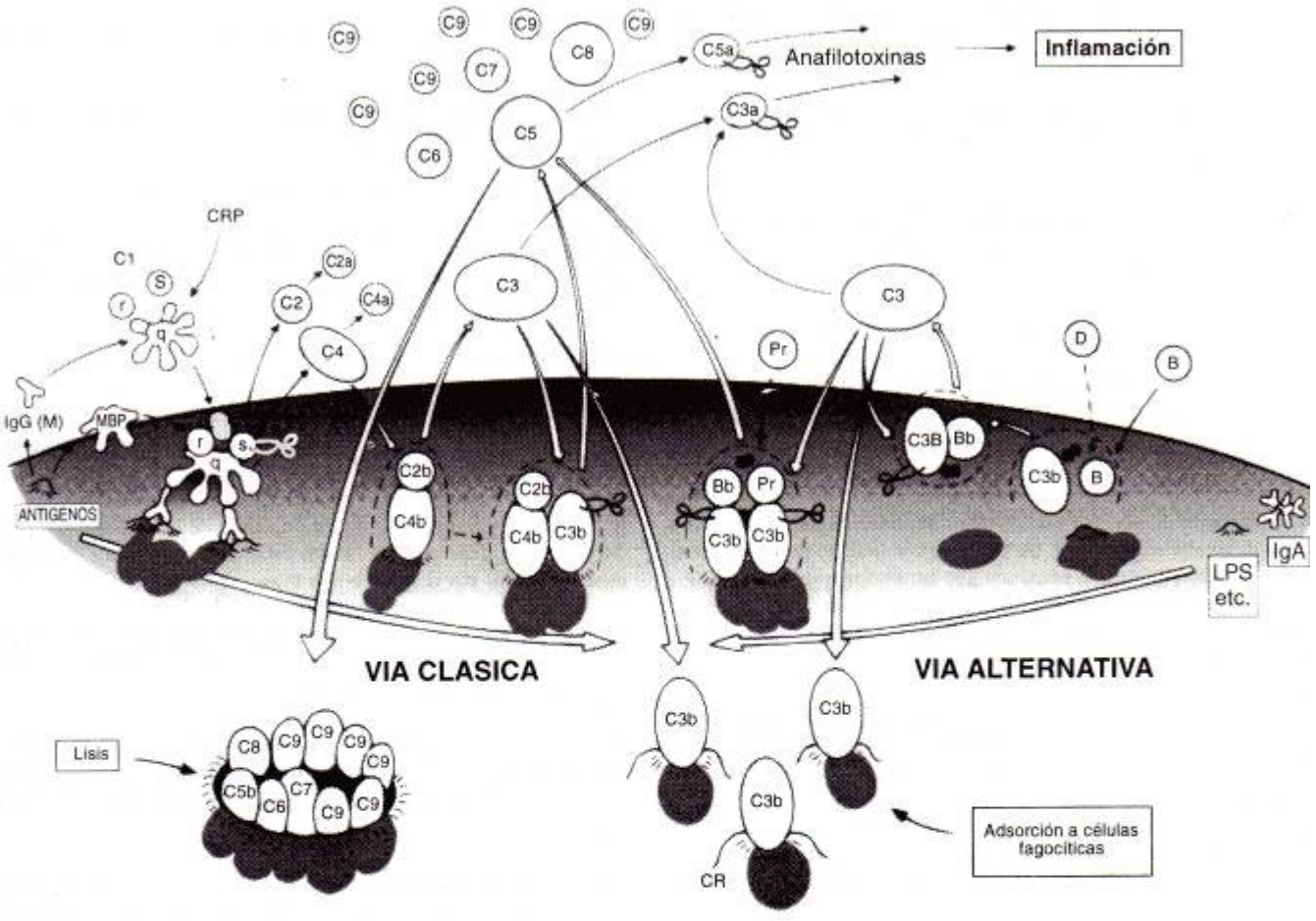
Plasmocito: se los encuentra preferentemente en los órganos linfáticos secundarios, como el bazo y los ganglios linfáticos, donde —a partir de un LB— elaboran los anticuerpos.

Mastocito: gran célula conectiva llena de gránulos como el basófilo, que degranula por anticuerpos (IgE) o por otros agentes induciendo una respuesta inflamatoria. No se originan en la médula ósea (véase capítulo 33).

Factores de crecimiento: con la excepción de la eritropoyetina y de las hormonas tímicas, las moléculas que controlan la diferenciación y el crecimiento de las células hematopoyéticas son, en realidad, las interleuquinas, bautizadas en un principio como factores estimulantes de colonias (CSF). El ejemplo más saliente lo constituye la IL-3 o multi-CSF.

UNIVERSIDAD DEL MAR
UNIVERSIDAD DEL MAR
BIBLIOTECA

5. Complemento



Más de 15 componentes séricos constituyen el sistema del **complemento**, cuya activación secuencial y agrupamiento en unidades funcionales produce tres efectos destacados: liberación de péptidos activos en la **inflamación** (arriba a la derecha), depósitos del C3b (una poderosa opsonina para la **fagocitosis**) sobre las membranas celulares (abajo a la derecha) y daño a la membrana celular que provoca *lisis* (abajo a la izquierda).

Todo esto lo transforma en un gran aliado en los mecanismos defensivos contra los microorganismos, ya que deficiencias primarias de esos componentes inducen infecciones bacterianas severas a bacterias gramnegativas (véase capítulo 39).

La mitad superior de la figura representa al suero o fase fluida; la mitad inferior, la superficie celular donde ocurre la activación y el agrupamiento (círculos punteados). La activación del complemento se realiza por dos vías distintas: la **clásica**, que fue la primera en describirse, por la unión de la IgG, IgM y complejos inmunes a la superficie celular (izquierda-centro); y la **alternativa**, más primitiva, iniciada por los lipopolisacáridos y agregados de IgA. Muchos de estos pasos son estrictamente dependientes del calcio y magnesio iónicos (círculos sombreados y negros, respectivamente). La activación suele estar limitada a la vecindad inmediata por la corta vida media de los productos activos. Existen inactivadores específicos. De todas formas, la activación persistente es causa de efectos deletéreos.

Debe recalcarse que, en ausencia de un anticuerpo, muchas de las moléculas del sistema del complemento son activadas por lipopolisacáridos o carbohidratos (manosa), lo cual sugiere que el sistema reconoce a las superficies bacterianas aunque no haya proteínas en su estructura. Con la aparición de los anticuerpos en los vertebrados resulta posible activar al sistema por cualquier molécula extraña independientemente de su estructura.

VIA CLASICA

Durante muchos años se consideró la única forma de activar al sistema del complemento. Requiere de la interacción antígeno-anticuerpo específica, que a través de los fragmentos C1, C2 y C4 forma una "convertasa" que cliva al C3.

MBP: proteína que adsorbe manosa, es una molécula similar a Clq que reconoce componentes microbianos como los mananos y que activa al Clr y al Cls.

CRP: proteína C reactiva producida en grandes cantidades durante las respuestas de "fase aguda" (véase capítulo 6), se adsorbe a la fosforil colina bacteriana y activa al Clq.

Ig: la IgM y algunas subclases de la IgG (IgG1, IgG2 e IgG3) se unen a un antígeno y reconocen al Clq e inician la vía clásica.

C1: resulta de la unión de tres componentes calciodependientes; Clq (400 kD), una curiosa proteína con 6 valencias para la Ig unida por fibrillas de naturaleza colágena, que activa al Clr (170 kD) y al Cls (80 kD), que como serina-esterasa ataca al C2 y al C4.

C2: de 120 kD, es clivado por C1 en dos fragmentos, el C2a el más pequeño y el C2b el más grande.

C4: de 240 kD, también clivado en dos fragmentos, el C4a (pequeño con acción de anafilotoxina) y el C4b (grande), que se une al C2b y juntos al complejo antígeno-anticuerpo o a la membrana celular en el caso de un antígeno unida a ella, y componen la "C3 convertasa" con actividad sobre C3.

C3: de 180 kD, es el fragmento principal de todo el sistema y es clivado por la convertasa en C3a (pequeño con acción de anafilotoxina [I]) y en C3b. Este se deposita sobre la membrana celular donde actúa como unión para receptores específicos en macrófagos y PMN. Otra parte del C3b se une a la C3 convertasa y forma la C5 convertasa con actividad sobre C5. Dos enzimas inactivadoras del C3b rápidamente lo inactivan, liberando el fragmento C3c soluble y dejando ligado a la membrana el fragmento C3d.

C5: de 180 kD, es clivado por la C5 convertasa en dos fragmentos, el C5a, pequeño con acción de anafilotoxina (II), y el C5b, que inicia la formación del complejo de ataque a la membrana o unidad lítica integrada por C5b, C6, C7, C8 y C9. Las anafilotoxinas I y II despliegan una actividad proinflamatoria histaminosímil sobre mastocitos, polimorfonucleares, células musculares lisas, endotelios capilares y glándulas mucosas.

CR: receptores para el complemento. Se describen tres tipos que se unen a diversos productos de la cascada del C3. Están en células tales como los eritrocitos (CR1), en células fagocíticas (CR1 y CR3), donde despliegan actividad de opsoninas (véase capítulo 8), y sobre los LB (CR2), donde parecen estar involucrados en la memoria y también en la adsorción del virión del Epstein-Barr (CD21) (véase capítulo 26).

VIA ALTERNATIVA

Las principales características se basan en la ausencia de interacciones antígeno-anticuerpo específicas, la falta de dependencia calcio positiva y la no participación de C1, C2 y C4. Diversas moléculas de origen bacteriano, como lipopolisacáridos (LPS) activan al C3, lo cual es moderado o intensificado por moléculas accesorias al sistema, tales como H e I (inactivadores) y B y D (activadores). Agregados macromoleculares de IgA (véase capítulo 16) pueden ejercer idéntico efecto que los LPS.

B: factor B (de 100 kD) se une al C3b en cualquiera de las dos vías. Posee similitudes estructurales y funcionales con el C2, y ambos productos están genéticamente codificados dentro de las moléculas de clase III del complejo mayor de histocompatibilidad. En las aves, que carecen de C2 y C4, el factor C1 activa al factor B (véase capítulo 13).

D: factor D (25 kD) es una enzima que actúa sobre el complejo C3b-B y produce una convertasa activa, también llamada C3bBb.

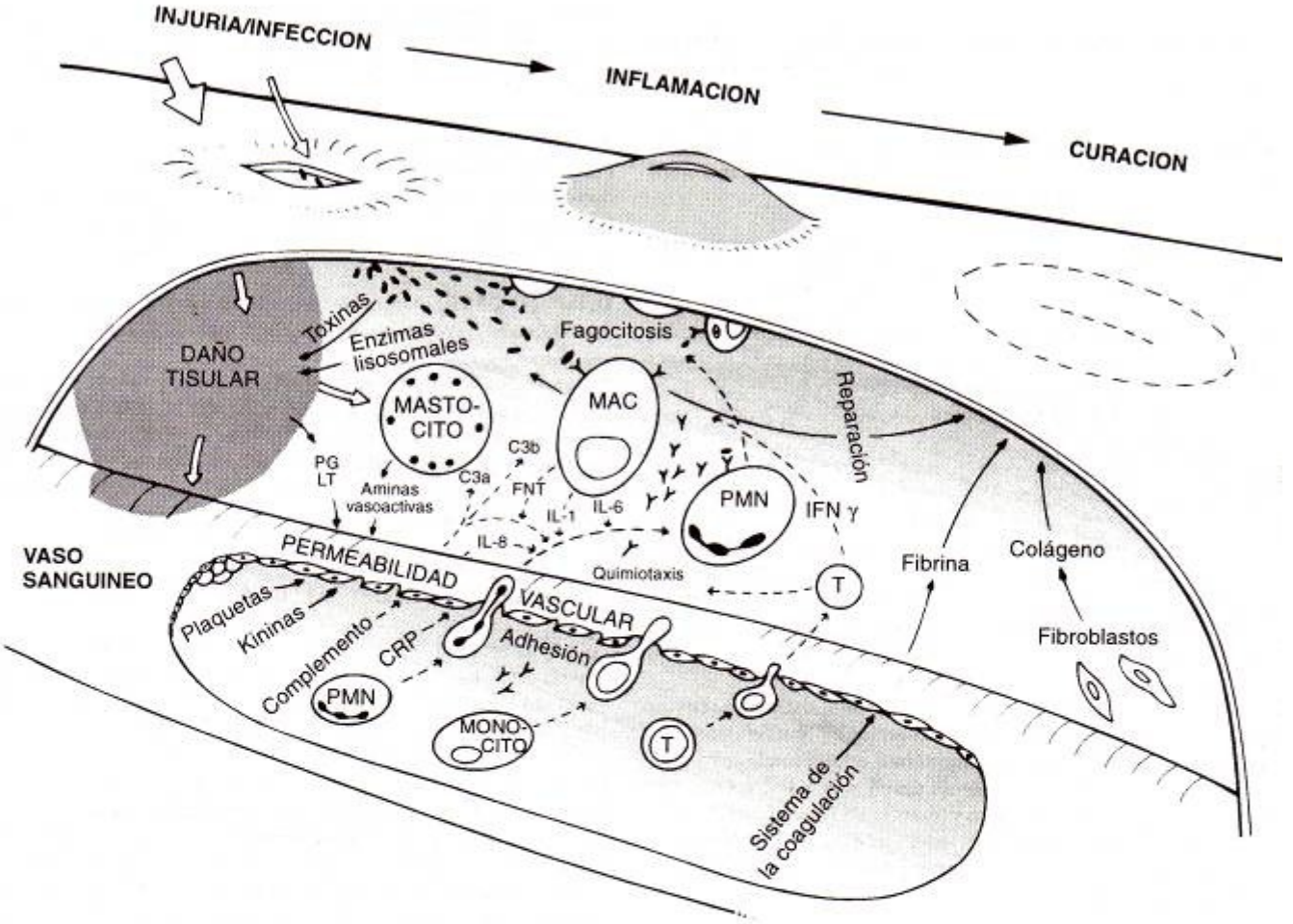
Pr: properdina (220 kD), fue el primer componente aislado de esta vía y conocido como su iniciador. En realidad, sólo estabiliza al complejo C3b-B que puede actuar sobre más C3. Así, se produce más C3b, que con B y D sigue poduciendo más C3b, amplificando la reacción en un feedback-positivo, que sólo es frenado por los factores H e I, y la desaparición del agente iniciador como las bacterias gramnegativas.

COMPLEJO LITICO O DE ATAQUE A LA MEMBRANA

La lisis de las células es el último capítulo vital de las reacciones del sistema del complemento de más fácil detección. Se inicia por el clivaje de C5 por algunas de las dos convertasas: la C3b2b4b de la vía clásica o la C3bBbPr de la vía alternativa.

C6 (de 150 kD), C7 (de 140 kD) y **C8** (de 150 kD) se unen al C5b en forma equimolecular y luego con 10 o más moléculas de **C9** (de 80 kD). Este CAM es un tubo cilíndrico que se inserta en la membrana de la bacteria o glóbulo rojo produciendo la entrada de agua y sales, que alteran a la célula afectada y determinan inexorablemente su lisis o estallido final. Algunas bacterias han implementado estrategias para eludir o atenuar este fenómeno (véase capítulo 27).

6. Inflamación aguda



Que la **inflamación** sea o no un tema inmunológico es sólo un hecho semántico o académico; el organismo no realiza tales disquisiciones cuando tiene que librarse de un patógeno y apela a todos sus recursos, sean éstos innatos o adaptativos.

En el gráfico se aprecia, de izquierda a derecha, en forma simplificada, los efectos de la **injuria** o agresión tisular (izquierda-arriba) y a los vasos sanguíneos (izquierda-abajo). Los bastones negros pequeños representar a la infección **bacteriana**, que son una causa muy frecuente de inflamación y de injuria tisulares. Se destaca el papel central de la **permeabilidad del endotelio vascular**, que posibilita el acceso de las células sanguíneas y de otros componentes del suero sanguíneo (mitad inferior) hacia los tejidos (mitad superior), los cuales, por lo tanto, son los responsables de la tétrada de Celso (calor, rubor, dolor y tumefacción o edema).

Se aprecia el papel de la respuesta adaptativa o inmunológica, y como se entronca con los mecanismos innatos o naturales para amplificar y mejorar la resolución final del proceso infeccioso (véase capítulos 32 y 36).

Se destaca la importancia de los mastocitos, macrófagos y polinucleares neutrófilos en este proceso agudo si persiste en el tiempo, esta inflamación se transforma en crónica, y entonces las células que predominan en el infiltrado son los macrófagos y los linfocitos (véase capítulo 35).

Mastocitos: células conectivas grandes, cargadas de gránulos basófilos, con aminas vasoactivas y heparina, que se desgranulan por mecanismos inmunológicos (IgE) y no inmunológicos (como frío, calor, UV, yodo, etc.) (véase capítulo 33).

PG y LT: prostaglandinas y leucotrienos (300-400 D), ácidos grasos insaturados derivados del metabolismo del ácido araquidónico que es un componente habitual de las membranas celulares. Poseen un sinnúmero de efectos biológicos de gran importancia en la inducción de un foco inflamatorio (por ejemplo, vasodilatación capilar, quimiotaxis leucocitaria, fiebre, dolor) que se definen como mil veces más poderosos que la histamina.

Vasoaminas: aminas vasoactivas (por ejemplo, histamina, 5-hidroxitriptamina) producidas por los mastocitos, basófilos y plaquetas, inductoras de vasodilatación capilar y venular.

Sistema de las quininas: conjunto de péptidos séricos que se activan en forma secuencial y que causan vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.

Complemento: es una cascada proteico-enzimática, que se activa en forma directa (vía alternativa) y en forma clásica por medio de interacciones de complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos) (véase capítulo 5).

C3a y C5a: o anafilotoxinas I y II, que liberan aminas vasoactivas de mastocitos y basófilos.

Opsonización: el C3b adsorbido a una partícula promueve su agregado a un receptor celular de fagocitos; si hay anticuerpos presentes, se incrementa este efecto por unión a receptores Fc.

CRP: proteína C reactiva (130 kD), globulina pentamérica formada en el hígado que aparece en el suero pocas horas después de una infección o injuria tisular y que se remonta a los invertebrados. Se une a la fosforilcolina de la superficie de muchas bacterias, fija el complemento y promueve la fagocitosis, o sea que en algunas infecciones se comporta como un anticuerpo. Las proteínas que se incrementan en el suero durante la inflamación se llaman **proteínas de fase aguda:** incluyen la proteína C reactiva y componentes del complemento, al igual que moléculas que se adhieren a microorganismos y algunos inhibidores enzimáticos. Es un intento no específico de controlar y reducir las agresiones microbianas y las injurias tisulares.

PMN: leucocito polimorfonuclear de gran movilidad y poder fagocítico que llega prontamente al sitio de la infección para eliminar a las bacterias.

Mono: monocito precursor del macrófago tisular (MAC en la figura) que es el responsable de la remoción de los tejidos dañados y de los microorganismos. Los macrófagos tisulares son la fuente principal de las citoquinas IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral, que inician los cambios endoteliales, inducen la fase aguda y, por fin, la reparación de los tejidos.

Enzimas lisosomales: son enzimas bactericidas liberadas por los lisosomas de los PMN, monocitos y macrófagos, como lisozima, mieloperoxidasa y otras capaces de causar daño tisular.

Adhesión: cambios en la expresión de moléculas endoteliales inducidos por las citoquinas, que retardan el desplazamiento de PMN, monocitos y linfocitos y su consecuente adhesión a la pared endotelial y transmigración. Se dividen en tres grupos: las pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas, la de las integrinas y la de las selectinas.

Quimiotaxis: C3a, C5a, los leucotrienos y otras quemoquinas como la IL-8 estimulan a los PMN y monocitos a ingresar a los tejidos. Este movimiento se debería al reconocimiento por parte de estas células de un gradiente de concentraciones de los factores quimiotácticos que orientan así su adecuado tránsito.

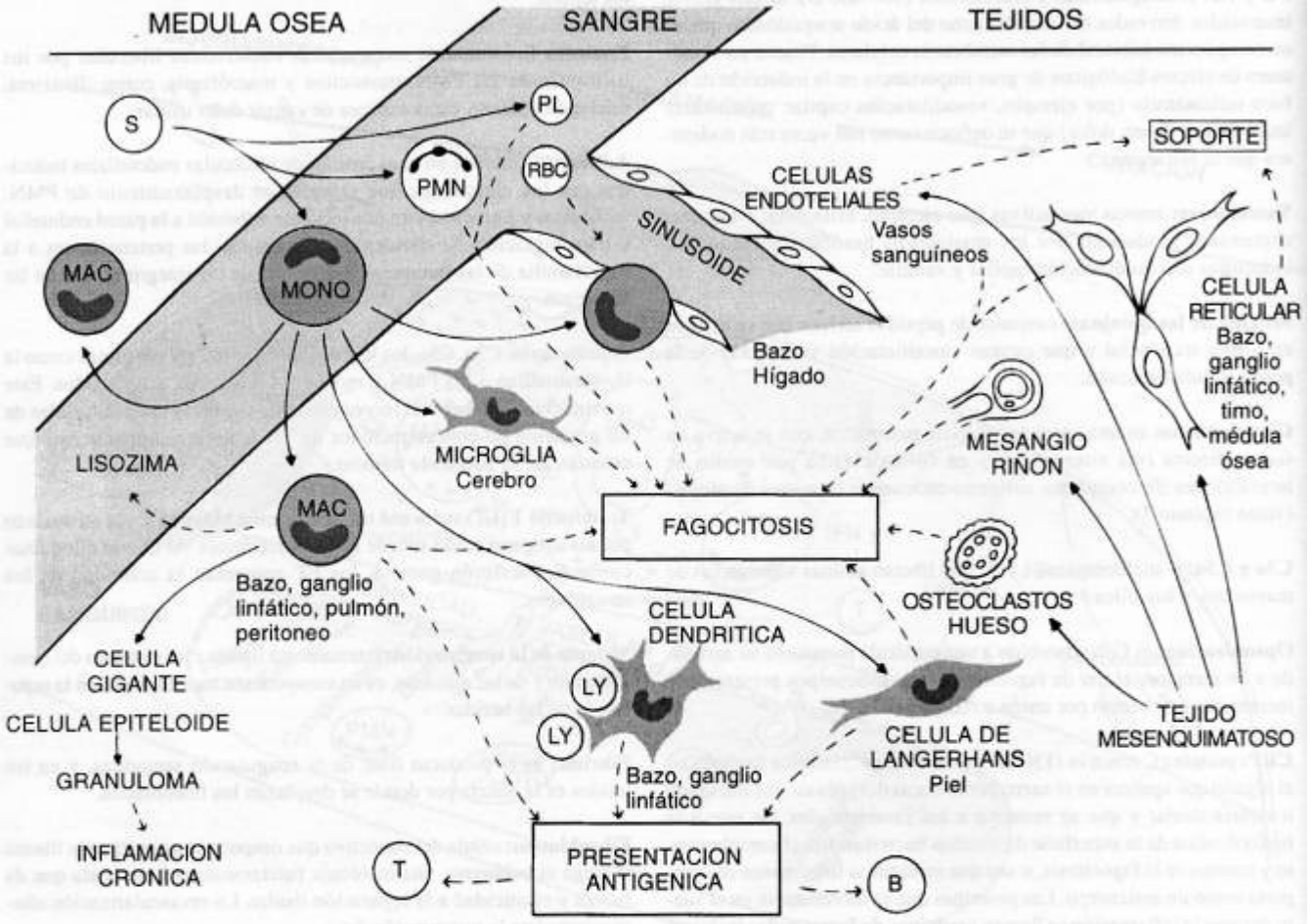
T: linfocito T (LT) sufre una transformación **blástica** al ser estimulado por un antígeno como sucede en las infecciones. Al liberar citoquinas como el interferón-gamma, los LT aumentan la actividad de los macrófagos.

Sistema de la coagulación: íntimamente ligado a los sistemas del complemento y de las quininas, es un componente trascendental en la reparación de las heridas.

Fibrina: es el producto final de la coagulación sanguínea, y en los tejidos es la matriz por donde se desplazan los fibroblastos.

Fibroblastos: célula del conectivo que después de migrar por la fibrina segrega el **colágeno**, una molécula fuertemente polimerizada que da fuerza y elasticidad a la reparación tisular. La revascularización ulterior completa la restauración final.

7. Células fagocíticas: el sistema reticuloendotelial



Cualquier partícula que penetra en el torrente sanguíneo o los tejidos es rápidamente removida por células que, además, demostraron su propiedad de incorporar coloides y colorantes, lo cual sugirió a los anatomistas e histólogos la denominación de **sistema reticuloendotelial** (RES), compuesto por los endotelios vasculares y las células reticulares del conectivo tisular (arriba-derecha) y sus descendientes directos, los macrófagos tisulares encargados de "limpiar" los detritos celulares y las bacterias digeridas.

Más modernamente, se detectó una diferencia entre las células fagocíticas derivadas de la médula ósea a través de los monocitos sanguíneos (sombreados) y otros que se forman localmente a partir de los tejidos en sí mismos (parte derecha de la figura). Irónicamente, ni las células reticulares ni las células endoteliales son llamativamente fagocíticas, sino esencialmente de sostén estructural. Por eso hoy se habla de **sistema fagocítico mononuclear** (MPS). Recientemente, la atención de los investigadores se focalizó en las interacciones entre el RES y la inmunidad adaptativa.

El papel de los anticuerpos en la amplificación de la fagocitosis y de los LT en la activación de otros macrófagos fue discutido oportunamente (véase capítulos 8 y 35). Quedó bien establecido que ni los LT ni los LB pueden ser activados por un antígeno, si éste no es previamente **"presentado"**.

Los macrófagos son las células presentadoras por excelencia, aunque no las únicas; hay células especiales en los órganos, en la piel y en los ganglios linfáticos (abajo-centro) que tienen la capacidad de procesar proteínas, clivarlas a péptidos y presentarlos en el contexto de las moléculas del CMH y ello conduce a la interacción con los LT. Se bautizó a estas células como células presentadoras profesionales (véase capítulo 17).

Células endoteliales: forman la capa interna de los vasos y tienen la capacidad de ingerir colorantes, aunque no son estrictamente fagocíticas. Pero estas células, bajo circunstancias especiales y por influencia de las citoquinas (por ejemplo, interferón), pueden presentar antígenos, como los macrófagos.

Células reticulares: constituyen el principal soporte estructural de los órganos linfáticos primarios y secundarios; estrictamente asociadas a las fibras de reticulina del tejido conectivo, no pueden ser fácilmente diferenciadas de los fibroblastos y de otras células con ramificaciones citoplasmáticas ("dendríticas").

Mesangio: las células mesangiales pueden fagocitar material del glomérulo renal, generalmente producido por complejos antígeno-anticuerpo.

Osteoclastos: célula multinucleada gigante responsable de la reabsorción ósea y, por ende, de la modificación de la forma del hueso. Su función puede ser regulada por los LT (citoquinas).

Células dendríticas: la débilmente fagocítica **célula de Langerhans** de la epidermis y otras similares no fagocíticas de los folículos linfáticos del bazo y de los ganglios linfáticos son los principales agentes de la estimulación del LT. Este reconoce a los antígenos extraños en el contexto de las moléculas del CMH dispuestas en la membrana celular de la célula presentadora (véase capítulos 13, 14, 17 y 20). Otro grupo de células dendríticas se dedican a presentar a los LB, los antígenos que forman complejos inmunes antígeno-anticuerpo. Todas estas células son derivadas de la médula ósea. Las células velo detectadas en la linfa serían células de Langerhans que portan antígenos en camino al ganglio linfático, donde se transforman en células dendríticas interdigitadas. Las células dendríticas desempeñan un papel importante en el rechazo de injertos alogenecicos (véase capítulo 37).

Ly: linfocitos hallados en contacto cercano con las células dendríticas donde presumiblemente tiene lugar la presentación antigénica y la cooperación T-B (véase capítulos 17 y 18).

S: célula totipotencial (stem-cell) generadora de todas las células sanguíneas.

PL: plaquetas sanguíneas, involucradas en la coagulación; también pueden fagocitar complejos antígeno-anticuerpo.

RBC: complejos antígeno-anticuerpo-complemento adsorbidos al receptor CR1 del hematíe (véase capítulo 5), que en el hígado serán fagocitados por los macrófagos ("inmunoadherencia").

PMN: leucocito polinuclear neutrófilo y principal célula fagocítica de la sangre; no forma parte del sistema mononuclear fagocítico y podría constituir un sistema microcítico fagocitario.

Mono: monocito derivado de la médula ósea y que se desplaza por vía sanguínea hacia los tejidos, donde se convierte en macrófago. Daría origen a las células presentadoras por excelencia.

Mac: macrófago; residente y de larga vida en tejidos como célula fagocitaria paradigmática. Componen la pared de vasos sinusoidales atrapando cualquier material extraño o deteriorado. En el hígado se llaman células de Kupffer. En los alvéolos despliegan gran actividad contra partículas y microbios. Los macrófagos y los polinucleares también fagocitan complejos inmunes, los que a su vez estimulan esa fagocitosis (véase capítulo 8).

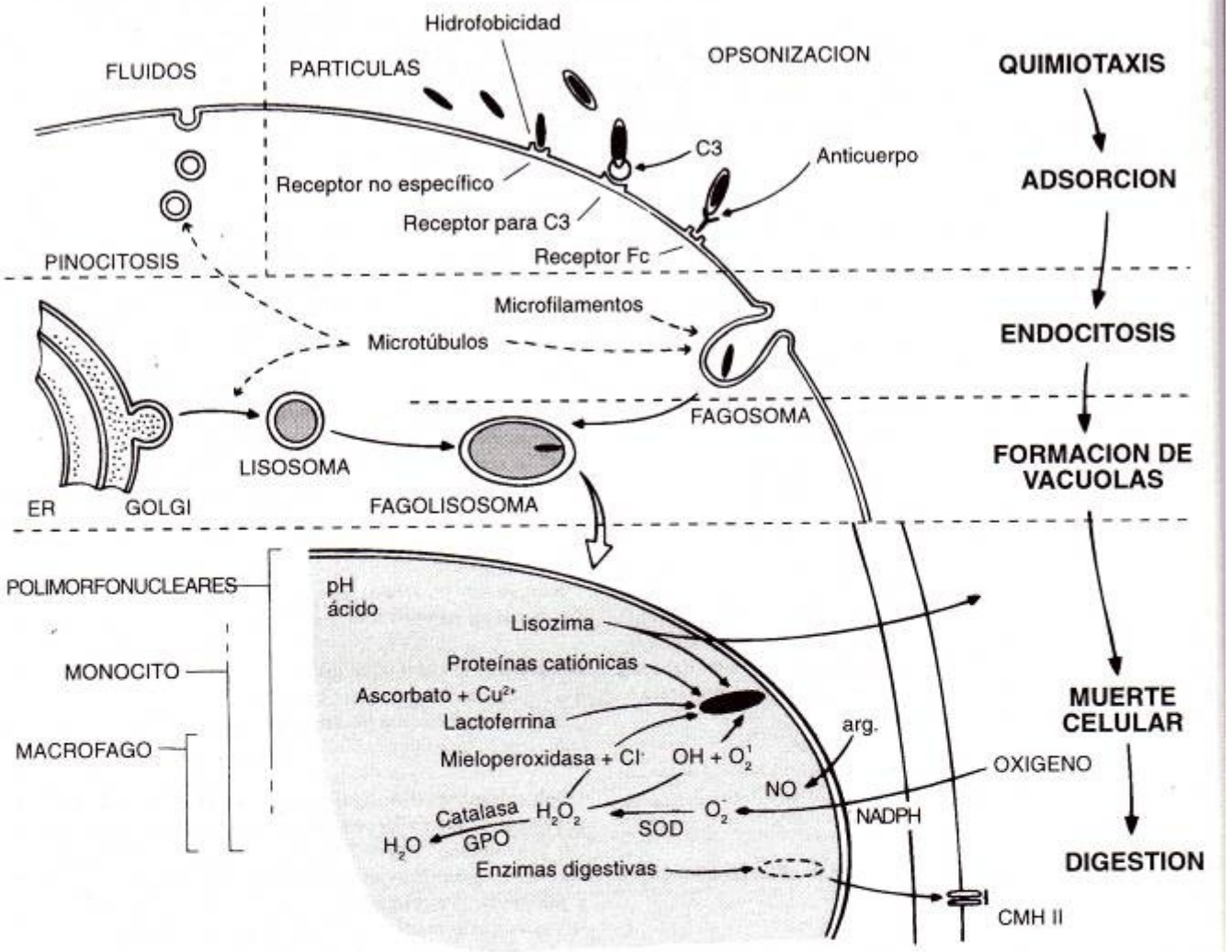
Sinus: son canales tortuosos (sinusoides) del bazo e hígado donde la sangre circula hacia las venas. Sus paredes tienen macrófagos que "limpian" la sangre de partículas o células dañadas. Este proceso es tan efectivo que si se inyectan partículas de carbón, éstas son eliminadas de la sangre en pocos minutos, al tiempo que el hígado y el bazo aparecen de color negruzco.

Microglia: son las células fagocíticas del cerebro, que supuestamente derivan de los monocitos sanguíneos.

Lisozima: es una enzima antibacteriana importante segregada a la sangre por los macrófagos. Estos también producen otros factores "naturales" humorales, como los componentes del complemento, factores citotóxicos, etcétera.

Células gigantes: células epitelioides: son derivadas de los macrófagos que se encuentran en los sitios de inflamación crónica. Pueden constituir un **granuloma** o masa compacta de células fagocíticas, que intentan anular, destruir, bloquear y lisar a diversos materiales orgánicos (v. g. patógenos) e inorgánicos (por ejemplo, partículas de carbón o sílice). Al coalescer sus citoplasmas generan verdaderos "sincicios" o células multinucleadas gigantes (véase capítulo 35).

8. Fagocitosis



Numerosas células son capaces de ingerir materiales extraños, pero la capacidad de incrementar esta actividad en respuesta a la opsonización por anticuerpos y/o complemento, así como la de poseer especificidad antigénica, está restringida a células de linaje mieloide, principalmente **polimorfonucleares**, **monocitos** y **macrófagos**. En ocasiones son bautizados como fagocitos "profesionales".

Aparte de algunas variaciones intrínsecas en su contenido lisosomal, todas las células mieloides emplean habitualmente los mismos mecanismos para fagocitar objetos extraños: 1) adsorción (arriba), 2) endocitosis o ingestión (centro), y 3) digestión (al pie). En la figura este proceso está ejemplificado con una bacteria típica (bastones negros). En general, las bacterias capsuladas (con halo) no son fagocitadas si previamente no han sido opsonizadas mientras que las no capsuladas no requieren de ese proceso.

Hay ciertas diferencias entre los fagocitos: los PMN tienen vida muy corta, de horas o días, y algunos mueren en la fagocitosis, mientras que los macrófagos, que carecen de algunas enzimas muy líticas, sobreviven para seguir fagocitando. También, los macrófagos pueden segregar activamente lisozima. Las diferencias de los contenidos de las enzimas líticas, a veces son muy llamativas. Algunos de los pasos específicos en la figura pueden ser defectivos por razones genéticas (véase capítulo 39). También pueden ser activamente inhibidos por algunos microorganismos.

En cualquier caso, el resultado es la falla para eliminar a los patógenos, lo cual conduce irremediablemente a la infección crónica y a la inflamación sostenida.

Quimiotaxis: es el proceso mediante el cual ciertas células son atraídas por las bacterias, posiblemente por un gradiente de concentración de sustancias liberadas por ellas.

Pinocitosis: es la ingestión de material soluble, generalmente partículas de 1 µm de diámetro, por las células fagocíticas.

Hidrofobicidad: los grupos hidrofóbicos tienden a adsorberse a las superficies hidrofóbicas de las células dañadas, lo cual facilita su reconocimiento. Las bacterias capsuladas con LPS reducen la hidrofobicidad y bloquean la adsorción, y proveen así un mecanismo de escape importante para las bacterias virulentas.

Receptores no específicos: en algunos casos, los fagocitos tienen estructuras complementarias para un amplio margen de elementos que reconocen y adsorben, habitualmente carbohidratos.

Receptor para el C3: las células fagocíticas y algunos linfocitos pueden unirse al C3b producido por el clivaje del C3 inducido por bacterias (vía alternativa) o por anticuerpos (vía clásica) (véase capítulo 5).

Receptor Fc: los fagocitos y algunos linfocitos y plaquetas pueden unirse a la porción Fc de los anticuerpos, especialmente la IgG.

Opsonización: descubierta por Almroth Wright y hecha famosa por G.B. Shaw en "El dilema del doctor", es un proceso por medio del cual se incrementa la adsorción por vía de C3 o receptor Fc. Los anticuerpos ayudan a superar infecciones, por lo general bacterianas.

Fagosoma: es una vacuola formada por la internalización de la membrana y de la partícula extraña.

Microtúbulos: son estructuras pequeñas y rígidas compuestas por una proteína —tubulina—, que se agrupan en canales para el desplazamiento de las vacuolas en el interior del citoplasma y para dar soporte a la membrana celular.

Microfilamentos: filamentos de actina, proteína contráctil responsable de la pinocitosis y de la formación de un fagosoma. La vimentina, otra proteína filamentosa, también contribuye a esos procesos.

ER: retículo endoplásmico; sistema membranoso de sacos y túbulos donde la asociación con ribosomas posibilita la síntesis de las proteínas.

Golgi: región donde los productos del ER son envasados en vesículas (véase capítulo 17).

Lisosoma: estructura sacular llena de poderosas enzimas hidrolíticas activas a pH ácido (DNAsas, fosfatasa ácida). Si bien se hallan en casi todas las células, son más destacados en los fagocitos (PMN y macrófagos), que tienen lisosomas de distintos contenidos. Constituyen los **gránulos** visibles con técnicas histoquímicas en los PMN (neutrófilos, basófilos y eosinófilos). Los recientemente formados se designan como "primarios".

Fagolisosoma: es una vacuola formada por la fusión de un fagosoma y un lisosoma donde los patógenos son muertos y digeridos.

Lactoferrina: es una proteína que inhibe a las bacterias al sustraerles el hierro del medio, que se fijará a ella.

Proteínas catiónicas: los ejemplos son la "fagocitina", la "leuquina", la proteína catiónica del eosinófilo, que son microbicidas y que convierten a los PMN en células muy agresivas y citotóxicas.

Ascorbato: interactúa con el cobre y con el H_2O_2 y puede ser bactericida.

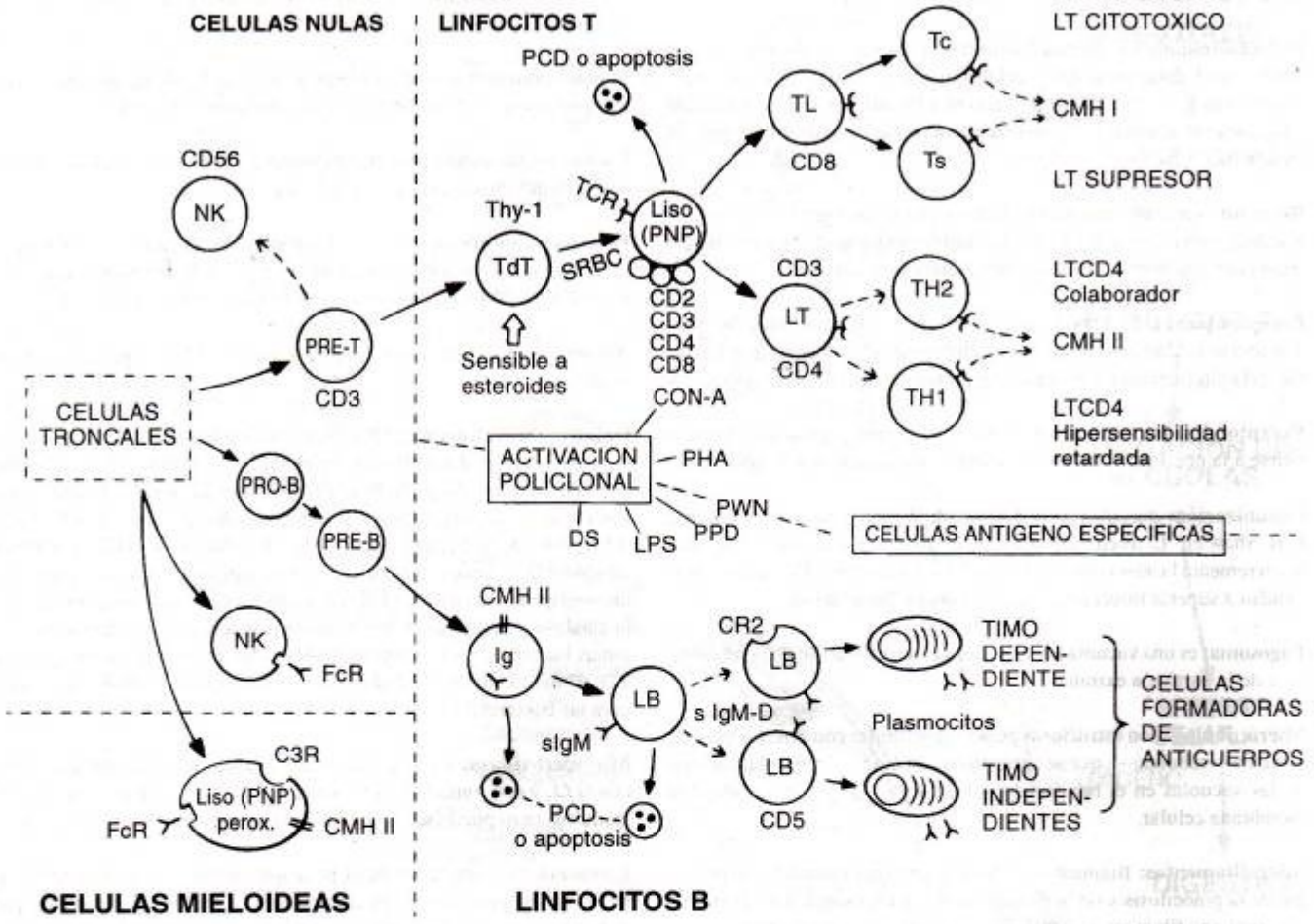
Oxígeno: la destrucción intracelular de muchas bacterias requiere de la participación del oxígeno (aerobiosis). A través de una cadena enzimática que incluye a la NADPH oxidasa y la superóxido-dismutasa (SOD), este oxígeno es progresivamente reducido a anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) e iones hidroxilo (OH^-) y oxígeno simple (O_2^1). Estos radicales libres son muy tóxicos para los microorganismos, pero de vida media muy corta, ya que enzimas como la catalasa y la glutatión-peroxidasa los inactivan eficientemente. Algunas bacterias, curiosamente, también los producen (véase capítulo 27). El óxido nítrico (ON) derivado de la arginina es asimismo tóxico para las bacterias.

Mieloperoxidasa: es una importante enzima microbicida que actúa con H_2O_2 y con iones halogenados (Cl^-). No existe en los macrófagos maduros, pero puede ser reemplazada parcialmente por la catalasa.

Lisozoma (muramidasa): es el principal producto segregado por los macrófagos, presente en la sangre en niveles de microgramos por mililitro, que lisa bacterias saprófitas (por ejemplo, *Micrococus lysodeicticus*) y patógenas dañadas por anticuerpos y complemento.

Enzimas digestivas: son esencialmente las enzimas lisosomales, como fosfatasa ácida, lipasa, elastasa, beta-glucuronidasa, y catepsinas, responsables del procesamiento antígeno en el macrófago por vía clase II del CMH.

9. Linfocitos



Como paradigma de la inmunidad adaptativa, el linfocito posee características únicas: receptores restringidos de tal manera que responden a un solo antígeno (**especificidad**), proliferación clonal y vida media larga (**memoria**), y recirculación sangre - tejidos - sangre, que asegura que una memoria local tenga **distribución** universal.

En la década del 60 se descubrieron dos subpoblaciones linfocitarias mayores : los **T** (timodependientes —arriba—) y los **B** (médula ósea o bursa dependientes —abajo—), que, impactaron en inmunología al igual que la estructura del ADN en biología molecular.

La primera propiedad de los LT fue la de "colaborar" con los LB en la síntesis de anticuerpos. Ulteriores subdivisiones basadas en diferencias estructurales y funcionales llevaron a conformar cuatro subtipos de LT (arriba-derecha).

En la figura se destacan los más importantes marcadores de membrana linfocitarios (CD: cluster differentiation) que contribuyen al diagnóstico de esas diferencias estructurales y funcionales.

Células bautizadas como "nulas" (izquierda) no poseen esas características de los LT ni de los LB. Este grupo incluye a células T, B y monocitos en estadios tempranos, así como células killer o asesinas naturales, importantes en la inmunidad innata antitumoral y antiviral. En la sangre y órganos linfáticos, hasta el 10 % de los linfocitos son "nulos".

Uno de los más importantes hallazgos de los últimos tiempos en inmunología, fue la posibilidad de perpetuar individualidades linfocitarias por medio de la fusión con una célula tumoral. En el caso de los LB, esto significa la interminable obtención de anticuerpos (**monoclonales**) con fines diagnósticos y terapéuticos. La actual clasificación de los linfocitos está basada en la información provista por estos anticuerpos contra moléculas de la superficie celular (véase Apéndice 3, Secc. 44)

En el caso de los LT es posible mantenerlos proliferando indefinidamente en cultivos por medio de la juiciosa aplicación del antígeno específico y de factores de crecimiento no específicos como la IL-2 (véase capítulo 23). Las propiedades de las **líneas o clones** resultantes ayudarán a comprender la función T normal, aunque los primeros resultados hayan sembrado cierta confusión.

CELULAS NULAS

NK: célula asesina natural, citotóxica para las células infectadas por los virus y también contra ciertos tumores (véase también capítulo 26).

Células mieloides: monocitos, macrófagos y granulocitos son efectivos en la citotoxicidad celular anticuerpo dependiente (ADCC) al igual que algunos LT y NK. En forma general, estas células son llamadas células K o killer o asesinas.

FcR: receptor Fc o receptor para la porción Fc de los anticuerpos, especialmente IgG, que se une a la célula efectora de la ADCC y a la célula blanco.

CELULAS T

TdT: desoxinucleotidil-transferasa terminal o ADN-polimerasa hallada en los timocitos jóvenes corticales e involucrada en la generación de la diversidad de los genes del receptor T.

TCR: receptor T para el antígeno análogo a las inmunoglobulinas de superficie del receptor B (véase figura 14).

PNP: purinanucleótido-fosforilasa, enzima hallada en LT y en monocitos, pero no en LB. Es un buen marcador diagnóstico (véase también capítulo 39).

Lyso: enzimas lisosomales (por ejemplo, fosfatasa ácida, esterasas) halladas en muchas células mieloides y en menor grado en LT.

Thy 1: originariamente "theta" o marcador de superficie de LT en dos formas alélicas. Presente también en células nerviosas y en la piel, su función se desconoce a pesar de haber sido identificado 30 años atrás.

CD: cluster-differentiation o sistema para clasificar a LT, LB y otras células inflamatorias mediante anticuerpos monoclonales dirigidos contra moléculas de la superficie celular.

Una lista actualizada de los CD se agrega al final del libro. Todavía se siguen empleando los nombres antiguos para algunos receptores (C3, glóbulos rojos de carnero, etc).

Activación policlonal: estimulación de un número significativo de linfocitos, muchos clones, más que uno solo, por un antígeno. Dado que el primer signo de activación es la mitosis, estos activadores se llaman "mitógenos". Muchas "lectinas" de origen vegetal, como la concanavalina-A (CON A) y la fitohemaglutinina (PHA), actúan por una interacción complementaria con carbohidratos de la superficie celular, cuya verdadera función sería la de reconocer estructuras bacterianas.

SRBC: eritrocito de carnero; los LT se unen espontáneamente a estos hematíes a través del CD2, molécula que les posibilita la formación de "rosetas". Es un marcador útil para el diagnóstico de linfocito T, carente de significación funcional. Es un concepto diferente a aquél de utilizar a esos hematíes como antígenos, tan común en inmunología experimental.

Célula T citotóxica: importante elemento en la inmunidad antiviral (véase capítulos 20 y 26).

Célula T supresora : entidad de difícil aceptación práctica y que constituye más bien un concepto funcional.

Célula T colaboradora: son LTCD4 esenciales para las respuestas mediadas por anticuerpos y de hipersensibilidad retardada. De acuerdo con el diferente patrón de citoquinas elaboradas, se subdividirían en dos grupos, los TH1 y los TH2.

CELULAS B

Ig, sIg: inmunoglobulina monomérica citoplasmática y unida a la membrana del LB como receptor para reconocer antígenos específicos (véase capítulos 12 y 15).

CMH II: antígenos codificados por la región D del complejo mayor de histocompatibilidad y expresados notablemente en macrófagos y LB para interactuar con el LTCD4 (véase capítulos 13, 14 y 17).

CR2: receptor para C3 en LB involucrado en la memoria inmunológica.

DS: sulfato de dextrán; **LPS:** lipopolisacárido o endotoxina de gramnegativos. Son mitógenos para los LB únicamente.

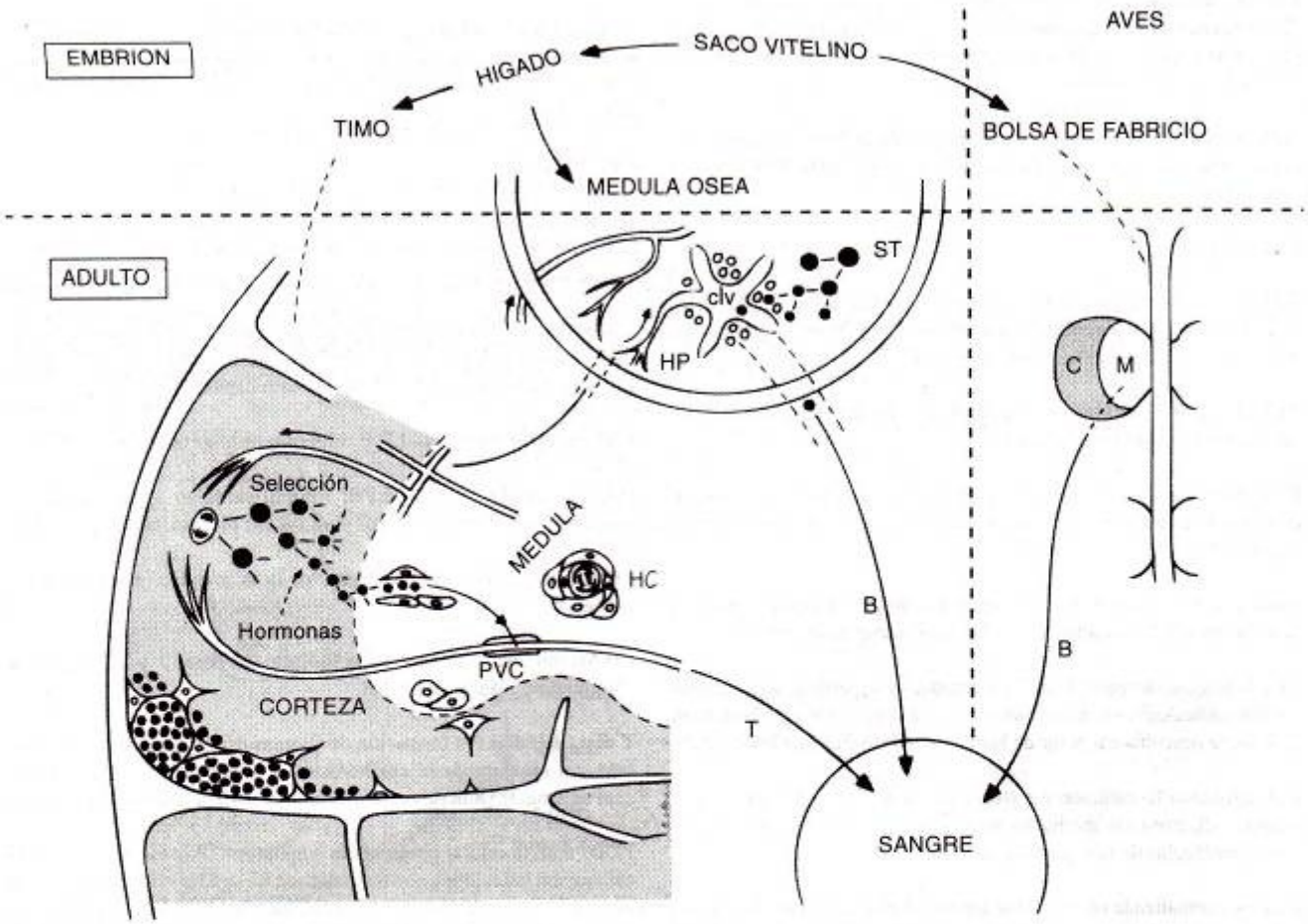
PPD: derivado proteico purificado de la tuberculina, es un excelente mitógeno T.

PWM: mitógeno derivado de la fitolaca, útil para LT y LB. No existe un mitógeno ideal para los LB.

T dep., T indep.: la formación de algunos anticuerpos, especialmente IgM, no requiere de la colaboración T y por eso se llama timoindependiente. Involucra a células B y es evolutivamente más primitivo.

PCD: muerte celular programada o apoptosis. Proceso por el cual las células son inducidas a morir sin dañar a los tejidos circundantes. Gran proporción de células B y T muere de esta forma al fracasar el reordenamiento de genes para su receptor o porque amenazan actuar como autorreactivos (véase capítulo 36).

10. **Organos linfáticos primarios y linfopoyesis**



La primera evidencia fehaciente sobre la existencia de distintas poblaciones linfocitarias fue el efecto complementario en las aves de la extirpación temprana del **timo** (que afecta a la inmunidad mediada por células) y de la **bolsa de Fabricius** (que afecta a la formación de anticuerpos). Un enigma sin respuesta fue identificar qué órgano equivalía en los mamíferos a la **bolsa de Fabricius**. El tejido linfático asociado al intestino fue el candidato más popular, pero actualmente se estima que no hay un análogo exacto, el hígado es responsable de la maduración B en el feto y la médula ósea en el adulto.

La producción de LB y LT es un costoso proceso y hasta cierto punto extravagante, al revés que cualquier otra forma de hematopoyesis. Involucra el reacomodamiento azaroso de genes para un receptor específico, así como la eliminación de todas aquellas células que fracasan en su concreción y también de las que potencialmente pudieran reconocer a los antígenos propios como extraños y comportarse como autodestructivas o autorreactivas (véase capítulo 14, 15 y 36). Dado que el reconocimiento por las células T es muy complejo e involucra al CMH al igual que a antígenos extraños, la producción de LT es un proceso muy elaborado que requiere dos pasos de crítica selección, uno para el propio CMH y otro contra los antígenos propios (véase capítulos 13, 14 y 17). Subsisten aún algunas controversias sobre el timo. ¿Las llamadas "hormonas tímicas" tienen acción local o bien, como cualquier hormona, también lo hacen al nivel general o sérico? ¿Los corpúsculos de Hassal son lugares de la destrucción celular? ¿Por qué existen tipos de receptores T, el alfa/beta y el gamma/delta? ¿Cómo puede el mismo receptor ser seleccionado dos veces, en direcciones opuestas? ¿Tiene algo que ver el timo con el envejecimiento?. (Uno desearía que perdurara mucho antes que alguien reviviese la teoría de Galen, que sostiene que el timo es el lugar del alma).

SACO VITELINO

Es la fuente más temprana y remota del tejido hematopoyético, incluidos los precursores linfocitarios.

BURSA

En las aves, los LB se diferencian en la bolsa de Fabricio, un órgano cloacal con muchas criptas y folículos, que alcanzan su tamaño máximo unas pocas semanas después del nacimiento y que se atrofian en la adultez. No habría análogo exacto en los mamíferos, a pesar de las teorías referentes a las amígdalas y al apéndice.

M: médula o región donde las primeras stem-cells colonizan los foliculos de la bursa.

C: corteza o sitio de proliferación de los LB.

HIGADO

Durante la vida fetal en los mamíferos es el órgano hematopoyético y linfopoyético por excelencia.

MEDULA OSEA

ST: stem-cell para la ontogenia B.

HP: área hematopoyética; la localización de la linfopoyesis en el hígado y en la médula ósea no se conoce con precisión, pero se presume que está estrechamente relacionada con la de los macrófagos y células de la estroma. Por lo menos, el 70 % de los LB mueren antes de su liberación debido a defectos en la reacomodación de genes (véase capítulos 9 y 15) y a la excesiva autorreactividad.

S: sinusoides colectores de células diferenciadas que son exportadas a la circulación a través de las venas centrales longitudinales.

TIMO

Organo bilobulado situado en la región anterosuperior del tórax del hombre y en la parte posterior de la cabeza de las aves. Deriva de las bolsas faríngeas 3ª y 4ª, y al igual que la bursa, es más grande en la infancia y se atrofia paulatinamente hacia la pubertad. En él, las stem-cells se transforman el LT maduros.

Hormonas: numerosos factores solubles extraidos del timo estimulan la maduración de los LT, valorada por marcadores de superficie y productos de estimulación. La terminología de esas hormonas es muy amplia y discutida. Se consignan las más significativas y estudiadas: timosina-alfa-1 (3108 Daltons), beta-1 (8451 D.) y beta-4 (4982 D.); timopoyetina I, II (9562 D.); timosina (3108 D.) B (8451 D.), B4 (4982 D.); factor tímico humoral (3220 D.); timoestimulina (12.000 D.), y factor tímico sérico (857 D.).

Corteza: parte externa intensamente coloreada y abarrotada de linfocitos tímicos o timocitos, compartamentalizados por células epiteliales elongadas.

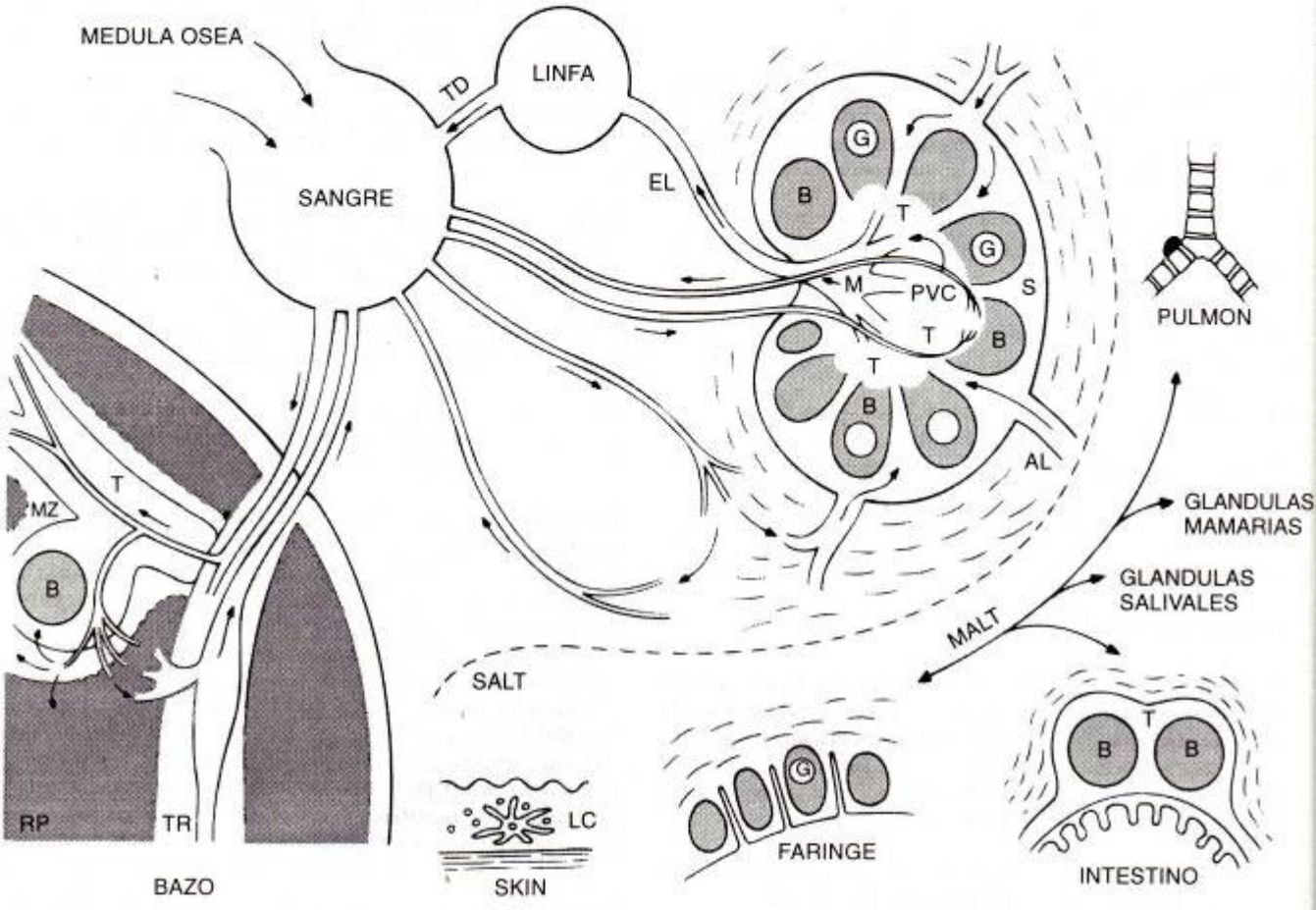
Médula: parte interna, epitelial mayoritariamente, adonde llegan los linfocitos antes de ser exportados por vénulas y linfáticos. Los estadios finales de la selección pueden ocurrir en la unión corticomedular.

PVC: vénulas postcapilares mediante las cuales los linfocitos ingresan en las venas tímicas y luego en la circulación general.

HC: corpúsculo de Hassal, estructura paradigmática del timo, donde las células epiteliales son comprimidas en forma concéntrica y queratinizadas; posiblemente, es el sitio de remoción de las células apoptóticas.

Selección: dada su importancia y complejidad, el proceso de seleccionar LT para la exportación atrajo gran atención y estudio, y actualmente se lo considera compuesto por estos estadios: 1) en la región más externa de la corteza proliferan células CD4 $CD8^-$ (dobles negativas) que se convierten en $CD4^+$ $CD8^+$ (dobles positivas) y reordenan genes del TCR; 2) bajo la influencia de las células de la estroma tímica, los LT cuyo receptor reconoce una de las moléculas del CMH propio sobreviven y los que no mueren; 3) los LT que reconocen a una molécula del CMH de clase I pierden su CD4 y retienen su CD8; por otro lado, los LT que reconocen a una molécula del CMH de clase II pierden su CD8 y retienen su CD4, convirtiéndose en monopositivas; 4) bajo la influencia de los macrófagos y de las células dendríticas, toman contacto con antígenos propios en la forma de pequeños péptidos (véase capítulo 17), y aquellos que potencialmente podrían ser autorreactivos son eliminados (deleción); 5) los restantes, posiblemente el 2 % de la población inicial, estan autorizados a dejar el órgano y constituir la poblacion LT circulante.

11. Organos linfáticos secundarios y circulación linfocitaria



La capacidad de los linfocitos de **recircular** de la sangre a los tejidos y de éstos al sistema linfático y nuevamente a la sangre es única, y agregada a su vida media larga y su especificidad para antígenos individuales, los convierten en células extremadamente importantes en la inmunidad adaptativa. La notable mezcla de los linfocitos en el **bazo** y en los **ganglios linfáticos** les asegura las máximas posibilidades de contacto íntimo entre las células presentadoras de los antígenos extraños y aquellos LB y LT capacitados para responder, lo que por otro lado es un hecho infrecuente. Sin embargo, la diseminación generosa en todo el organismo de estas poblaciones **B** y **T** asegura que en un segundo encuentro con el mismo antígeno se producirá una respuesta anamnésica o de memoria en cualquier sector del cuerpo.

Existe una tendencia de los diferentes tipos de linfocitos de afincarse en distintas zonas de los órganos linfáticos, designadas de tal modo zonas B y/o T. Ello es debido a la presencia de factores quimiotácticos en sitios determinados o al reconocimiento por parte de los linfocitos de moléculas de adhesión presentes en la cara interna del endotelio vascular y en células dendríticas presentadoras del antígeno (no mostrado aquí, véase capítulo 7).

En general, los ganglios linfáticos responden a los antígenos que se introducen en los tejidos que drenan en ellos por medio de los vasos linfáticos mientras que el bazo responde a los antígenos que se introducen por vía sanguínea. El intestino, los pulmones, las glándulas mamarias y las mucosas en general poseen sus propios sistemas linfáticos menos especializados, que se comportan como un circuito separado para la recirculación, y que se designan en forma genérica como MALT o **tejido linfoideo asociado a las mucosas**. De la misma forma, se puede señalar al SALT o tejido linfoideo asociado a la piel. En ambos casos, el propósito es proveer un sistema linfoideo local especializado y capaz de enfrentar a los antígenos que se encuentren allí.

GANGLIOS LINFATICOS

Constituyen la más importante masa de tejido linfoide organizado. Están estratégicamente ubicados de tal manera que los vasos linfáticos que drenan a los tejidos desemboquen en ellos antes de arribar al conducto torácico, que se vacía en la vena subclavia izquierda, lo cual posibilita la recirculación linfocitaria.

AL, EL: linfáticos aferentes y eferentes que conducen a la linfa desde los tejidos a los ganglios linfáticos periféricos y profundos.

S: sinusoide linfático por donde la linfa fluye desde el linfático aferente a los sinusoides corticales y medulares.

M: sinusoide medular que acumula linfa para exportarla por los linfáticos eferentes. En esta médula tiene lugar la síntesis de anticuerpos y donde los plasmocitos son numerosos.

G: centro germinal o área con grandes células que se desarrollan después de la estimulación antigénica. Allí se generan los LB de memoria. También hay células dendríticas foliculares especializadas que pueden retener partículas antigénicas durante meses y aun años.

T: área T-dependiente o paracortical. Ocupada primordialmente por LT, pero los LB pasan en tránsito hacia la médula. Las células dendríticas presentan antígenos a los LT. Se supone que la cooperación T-B, ante la misma especificidad, ocurre aquí.

PVC: vénula postcapilar o pequeña vena especializada con células endoteliales altas o cuboides a través de las cuales los linfocitos dejan la sangre, entran en la zona paracortical y salen por el linfático eferente.

BAZO

Difiere del ganglio linfático en que no tiene drenaje linfático y que posee gran número de hematíes. En algunas especies actúa como órgano eritropoyético y como reserva de volumen sanguíneo.

TR: trabéculas o estructuras de tejido conectivo que envuelven a las vénulas.

T: área T-dependiente; es el acúmulo celular que rodea a las arteriolas.

B: área B-dependiente o folículo linfoide con centros germinales, a lo largo de la arteriola folicular.

MZ: zona marginal o región entre las áreas linfoideas y la pulpa roja donde los linfocitos dejan mayoritariamente la sangre y entran en las áreas linfoideas, y los hematíes y plasmocitos entran en la pulpa roja.

RL: pulpa roja o entramado reticular donde la sangre circula hacia los sinusoides venosos y donde tiene lugar la "vigilancia" y remoción de células dañadas (por ejemplo, hematíes). En contraste, las áreas linfáticas son llamadas "pulpa blanca". Los macrófagos en la pulpa roja y en la zona marginal pueden retener antígenos, como las células dendríticas hacen en los ganglios linfáticos. Lo mismo que en la médula de los ganglios linfáticos, los plasmocitos son frecuentes.

S: sinusoides o grandes sacos vasculares que drenan sangre hacia la vena esplénica.

TEJIDO LINFOIDEO ASOCIADO A LAS MUCOSAS

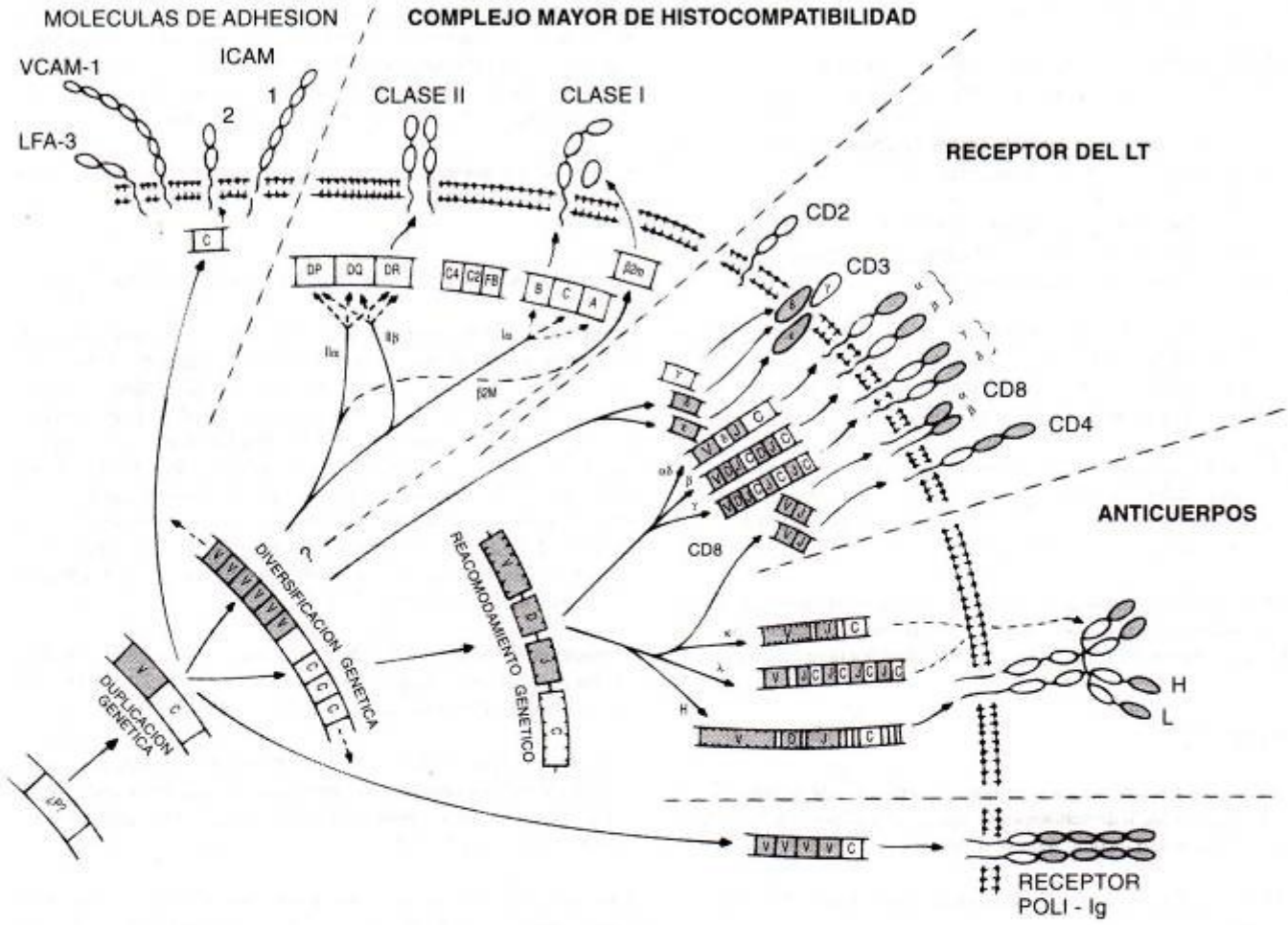
Intestino: la ilustración muestra una típica placa de Peyer del íleon, pero los nódulos linfáticos se distribuyen a lo largo del intestino respondiendo a los antígenos que penetran a través de la mucosa intestinal. En forma colectiva se lo bautiza como GALT o tejido linfático asociado al intestino, que contiene además a las células M, que transportan antígenos desde la luz al área subepitelial, donde gran número de linfocitos CD8 y con receptor gammadelta tomarán contacto con ellos. Más internamente, en la lámina propia, se encuentran todos los tipos de LT y LB; LB-IgA; macrófagos y mastocitos. En 2 metros de intestino hay igual cantidad de linfocitos que en el bazo, ganglios linfáticos y médula ósea juntos

Pulmón: como en el intestino, la interacción con antígenos exogenos es amplia, y el tejido linfático está asociado a la mucosa bronquial (BALT) con similar organización (sin células M).

Faringe: masas linfoideas, como las adenoides, amigdalas y todo el anillo de Waldeyer, responden a antígenos de las fosas nasales y de las fauces. Hay LB y LT y centros germinales; las glándulas salivales contienen linfocitos del MALT.

Piel: cualquier antígeno que ingresa por vía percutánea aparece en el ganglio respectivo atrapado por la célula de Langerhans (LC), que migra a él y se dispone en las áreas T-dependientes. Las LC son muy sensibles a la luz ultravioleta facilitando la actividad supresora más que colaboradora, lo cual reduce la sensibilidad por contacto (véase capítulo 31) y aumentaría la relación luz UV y cáncer de piel.

12. Evolución de las moléculas de reconocimiento



A esta altura, vale la pena recalcar que la diferencia entre inmunidad innata y adaptativa reside en la capacidad de **discriminacion** de los sistemas de reconocimiento.

Los de la inmunidad innata, células fagocíticas, células **NK** y vía alternativa del sistema complemento, aún no por completo comprendidos, aunque extremadamente interesantes, se basan en una distinción simple del material extraño: es amigo o enemigo, y así es tratado. Por otra parte, los **linfocitos**, como pivotes esenciales de la respuesta inmune específica, permiten que un enorme rango de sustancias extrañas sean adecuada e individualmente analizadas y respondidas. Todos estos pasos son posibles gracias a la evolución de tres grupos de **receptores celulares de membrana**, de gran heterogeneicidad, como la molécula de **anticuerpo**, el **receptor-T** para el antígeno y las **moléculas de histocompatibilidad** (CMH).

Gracias a la biología molecular, se demostró que estos tres grupos presentan secuencias similares tanto a nivel del ADN (genes) y de las proteínas, lo cual sugiere que han evolucionado a partir de un gen ancestral común o un precursor molecular de reconocimiento único (véase capítulo 3). Dado que los anticuerpos fueron los primeros sistemas genéticos estudiados, se los denominó la **superfamilia** de las **inmunoglobulinas**, que comprenden a otras moléculas con funciones inmunológicas y a otras que no. El rasgo común a todas ellas es el presentar secuencias de 110 aminoácidos, llamadas **dominios**, que mostraban una forma de plegamiento beta (en la figura se grafican como círculos que sobresalen de la membrana). Muchas investigaciones serán necesarias para dilucidar otros aspectos evolutivos de estas moléculas.

En los cuatro capítulos próximos se detallan aspectos de estas moléculas.

P?: gen precursor del cual derivaría la superfamilia de las inmunoglobulinas. No fue identificado en ninguna especie existente, pero posiblemente codifica para una molécula de reconocimiento de las esponjas (véase capítulo 3).

V, C: un paso muy temprano y vital debe haber sido la duplicación del gen primitivo en dos, que pasaron a ser así los progenitores de los genes (V) variable y (C) constante. En la figura, los genes considerados con homología significativa están sombreados (región V); las sucesivas duplicaciones con diversificación para los V y los C condujeron a la situación actual con una gran cantidad de dominios.

Complejo mayor de histocompatibilidad, CMH o genes HLA (antígenos de leucocitos humanos); codifican para dos moléculas distintas que se hallan en células nucleadas (clase I) y en aquellas inmunológicamente activas (clase II: restricción).

Sus cadenas alfa/beta contienen regiones constantes, pero no es seguro que los dominios más externos deriven de genes V. Interacciones entre las moléculas del CMH y el receptor T son vitales para desarrollar una respuesta adaptativa. Hay grandes diferencias entre las especies en cuanto al número de genes del CMH, pero los seis loci humanos se consideran suficientes para la especie. Llamativamente, durante la metamorfosis de los anfibios las moléculas de clase II aparecen antes que las de clase I.

β2M: beta 2-microglobulina que se combina con la cadena de clase I (alfa) para completar los cuatro dominios de la molécula. Los antepasados de esta molécula siguen en debate.

C2, C4, FB: estos tres componentes del sistema del complemento están codificado por genes que se ubican dentro del CMH, pero que estructuralmente no están relacionados con las moléculas I y II del CMH (clase III).

Reordenamiento genético: es un proceso hallado sólo en los LB y en los LT, mediante el cual gran diversidad de receptores son generados por el acoplamiento de genes V (uno), J (uno) y D (uno), este último en el caso de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas. A su vez, cada uno de ellos pueden contener desde dos hasta más de cien variantes, posibilitando así un enorme universo molecular. Escisiones del ADN llevan a un ARN mensajero que conduce a una cadena polipeptídica compuesta por una única combinación sobre miles.

Dado que un único reacomodamiento de genes ocurre en cada LB y LT y luego es heredado por la progenie, cada linfocito o clon de ellos será efectivamente único, lo cual constituye la base de la respuesta inmune adaptativa (véase capítulos 17 y 20).

TCR o receptor T: es una estructura compleja que incluye al receptor propiamente dicho (alfa/beta o gamma/delta) más las moléculas CD3, y CD4 y/o CD8, según los casos. Este complejo forma una unidad que habilita al LT a reconocer un antígeno específico y una molécula particular del CMH, con lo cual es activado y está en condiciones de desarrollar su función específica (colaborador, citotóxico, supresor, etc.)

Anticuerpos: la molécula de inmunoglobulina (monomérica) desempeña un papel trascendental como parte del receptor B, así como, al ser segregada por los plasmocitos en grandes cantidades, constituye la vertiente humoral o serológica de la inmunidad. Los dominios tienen cierta similitud con los del receptor T, pero están unidos de una manera diferente. Así, las dos cadenas pesadas (H: heavy) se unen a dos cadenas livianas (L: light) por puentes disulfuro o por bisagras (estructuras más complejas ricas en cisteína).

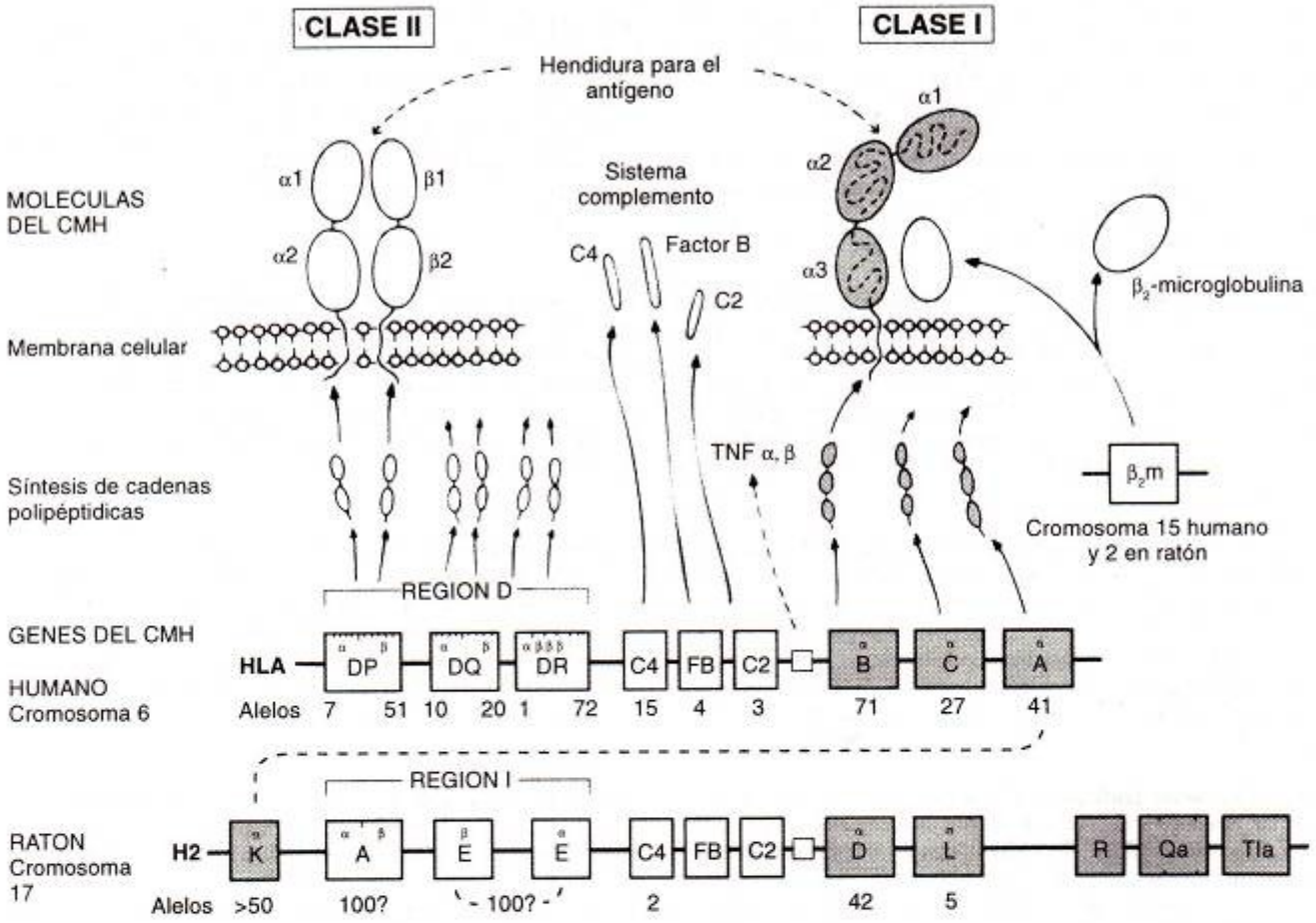
Nótese que el proceso de diversificación de los genes para las diferentes cadenas no se realiza de la misma manera. Por ejemplo, en los mamíferos, las cadenas pesadas y livianas kappa poseen todos sus genes J juntos entre V y C, mientras que las livianas lambda repiten los segmentos J-C. Los tiburones presentan el segmento V-D-J-C duplicado, en un reacomodamiento menos eficiente para generar el máximo de diversidad.

Receptor poli-Ig: es una molécula hallada en algunas células epiteliales que ayuda a transportar anticuerpos a las secreciones como el mucus. Muchas otras moléculas muestran vestigios de estructuras similares a los dominios como receptores Fc, moléculas de adhesión y receptores para factores de crecimiento y citoquinas. El factor común es el de facilitar la interacción célula-célula; el desprendimiento de la molécula constituye más la excepción que la regla.

Moléculas de adhesión: mencionadas oportunamente en la inflamación, gran cantidad de moléculas de la membrana celular colaboran para mantener firme la unión célula-célula o bien para unir células inflamatorias al endotelio vascular. Pertenecen a tres grandes grupos con diferente estructura espacial: a la superfamilia de las inmunoglobulinas, a las integrinas y a las selectinas. Cada una posee su correspondiente ligando o molécula que se une firmemente a ella y da consistencia a la interacción. Así, dentro de la primera familia se pueden citar los ejemplos:

CD2 ..... ligando ..... LFA-3.
VCAM-1 ..... ligando ..... VLA-4.
ICAM-1 ..... ligando ..... LFA-1.
ICAM-2 ..... ligando ..... LFA-1.
ICAM-3 ..... ligando ..... LFA-1.

13. Complejo Mayor de Histocompatibilidad



Este grupo importante de genes recibe ese nombre por haber sido relacionados en un principio con el rechazo de los trasplantes, es decir, la **histoincompatibilidad**.

Hoy día está claro que su verdadera función es la de actuar como "marcadores de la identidad" en la membrana de varias células que interactúan con los LT en los pasos de generación de la respuesta adaptativa.

Otra vez, por razones históricas, el CMH del ratón (al pie de la figura) es conocido como **H-2**, mientras que en el hombre se designa **HLA** (antígenos de linfocitos humanos). De hecho, los productos básicos de los genes del CMH son muy similares en todos los animales estudiados, y consisten en un grupo de genes de clase I (sombreados en la figura) y de clase II, con ligeras diferencias en su estructura y en su manera de interactuar con el LT (véase capítulo 14). En la figura, los nombres de los genes se señalan en los cuadrados, mientras que los números colocados debajo de ellos indican el número de **alelos** o versiones alternativas que pueden ocurrir en cada locus.

Claramente, existe un enorme polimorfismo en todo el CMH y el número de posibles combinaciones de un único cromosoma probablemente excede de 3×10^6, de manera que un individuo con moléculas codificadas por ambos cromosomas (materno y paterno) puede poseer hasta 10^{13} combinaciones, lo cual es el problema central de los trasplantes de órganos (véase capítulo 37).

Desde que la tipificación de los HLA es un procedimiento accesible, se detectó que algunos haplotipos eran más frecuentes y más raros en algunas enfermedades. Para ello se postulan razones y mecanismos, que aún no han satisfecho a todos los autores (por ejemplo, incidencia poblacional y desequilibrio de ligamento).

H2: es el CMH del ratón ubicado en el cromosoma 17. Existen, además, por lo menos otros 20 genes de histocompatibilidad menores en otros cromosomas, llamados: H1, H3, H4, etc., pero el H2 es el importante en el trasplante de órganos y el único bien conocido que juega en las interacciones celulares.

K, D, L: los genes de clase I del H2 codifican para una cadena alfa (44 kD) que en combinación con una beta 2-microglobulina componen los cuatro dominios de las moléculas K,D y L. Las porciones amino-terminales de la cadena alfa son extremadamente variables y han evolucionado así para interactuar con diferentes moléculas virales.

Habida cuenta de que las células nucleadas pueden ser potencialmente infectadas por un virus, todas ellas expresan moléculas de clase I con excepción de los hematíes. El número de los diferentes alelos conocidos, se indica debajo de cada locus HLA, pero estos valores, probablemente, sean inferiores a los actuales.

R, Qa, T1a: son también de clase I porque codifican para moléculas similares, pero son expresados sólo en algunos linfocitos y no participan en las reacciones de rechazo de trasplantes.

A, E: son genes de clase II del H2, que codifican separadamente para las cadenas alfa (33 kD) y beta (28 kD) de los cuatro dominios de la molécula. Al revés de las de clase I, estas moléculas se expresan en pocas células con las cuales el LT tendrá relaciones inmunológicas (véase capítulo 14). Existen ya, probablemente, más alelos de A y de E. que aquellos señalados en la figura. Se constituyen, así muchos sitios de reconocimiento antigénico diferentes, en las regiones amino-terminales de las moléculas de clase II.

HLA: complejo mayor de histocompatibilidad humano ubicado en el cromosoma 6 análogo al H2, con las diferencias siguientes: los genes de clase I están todos juntos y no separados, y los genes de clase II son tres y no dos.

A, B, C: son los genes de clase I; A es el homólogo de K en el ratón. En el hombre, tambien existen HLA-E, F. G y H. de papel incierto; el locus G podría vincularse con la gestación.

DP, DQ, DR: son los genes humanos de clase II. El DP es particularmente potente para estimular la proliferación del LT y se evidencia por el cultivo mixto linfocitario. Todos los antigenos de clases I y II (excepto DP) se detectan por anticuerpos contra ellos, de multíparas, de politransfundidos e hibridomas. Hay otros genes (DN, D0 y DZ) en esta región, pero no está claro si codifican para moléculas funcionantes. De las dos cadenas, la beta contribuye a la gran variabilidad, que le permite la interacción con diferentes antígenos y posteriormente con el receptor T. En términos generales, los antígenos fagocitados y clivados lisosomalmente por la célula se asocian con las moléculas de clase II, mientras que los antígenos generados por la célula (por ejemplo, virus) se asocian con las de clase I. Consúltense las figuras 14 y 17.

C2, C4, FB: estos genes de clase III codifican para fragmentos del sistema del complemento involucrados en la activación del C3. Tienen formas alélicas de escasa significación. C4 puede adsorberse a los hematíes y mimetizar a un grupo sanguíneo.

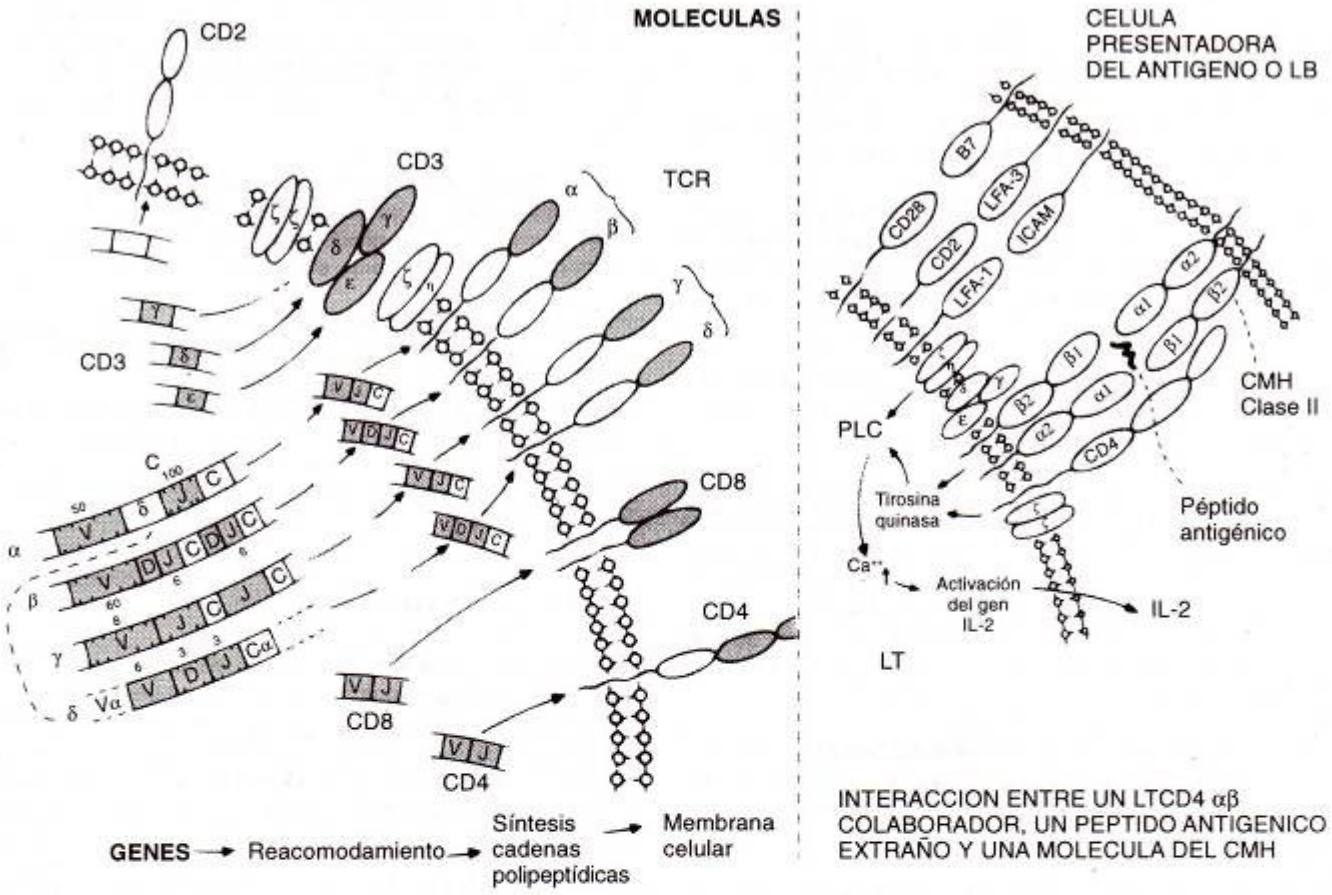
Otros genes de esta región codifican para la enzima adrenal 21-hidroxilasa, y para las citoquinas, factores de necrosis tumoral alfa y beta.

β2M: la beta 2-microglobulina (12 kD) se codifica separadamente del CMH, no obstante formar parte de la molécula de clase I estabilizándola en la superficie celular. En el ratón hay dos formas alélicas pero, en general, la β2M es una de las moléculas más conservadas evolutivamente. También se la halla libre en el suero humano.

ENFERMEDADES ASOCIADAS AL HLA

El ejemplo más sobresaliente es la narcolepsia (alteración del sueño) que sólo ocurre en aquellos que portan el DR2. Se desconocen las razones intrínsecas. Siguen luego el grupo de artropatías sacroilíacas, como la espondilitis anquilopoyética y el síndrome de Reiter, donde el alelo B27 es hallado en el 95 % de los casos, o sea, 20 veces con mayor frecuencia que en la población general. La mayoría de las enfermedades autoinmunes están asociadas con genes de la región D. Se especula con que estos genes codificarían proteínas que presentarían péptidos microbianos, autoantígenos más eficientemente que otros, o bien que estarían asociados con otros genes (clase III) promotores de otras enfermedades. La tendencia de algunos alelos HLA (A1 y B8) a aparecer juntos en forma más común que la esperada (desequilibrio de ligamento) resulta una combinación feliz, pues aumenta la resistencia a las infecciones o baja el índice de hipersensibilidad.

14. El receptor del linfocito T



Durante la década del 70 se postuló que tanto los LT como los LB poseían un receptor para los antígenos con una estructura similar a la de una inmunoglobulina En los años 1983-84, con el empleo de anticuerpos monoclonales y sondas de ADN, se estableció que ambos receptores son estructuras totalmente diferentes.

Como todos los integrantes de la superfamilia de las inmunoglobulinas, el receptor T posee una estructura de cadenas polipeptídicas con dominios unidos por puentes disulfuro. Exhibe dos cadenas (alfa/beta la mayoría de las veces y gamma/delta las restantes) con dos dominios cada una. Otras moléculas (accesorias), como CD3, CD4 y CD8, participan activamente en la interacción con la célula presentadora y con el CMH de ella. La parte derecha de la figura representa estas interacciones entre la CPA y un LTCD4.

Los conocimientos en este terreno son abundantes y exhaustivos, y sólo se experimenta con deleciones genéticas de algún componente en particular, valorando los resultados hallados. Una característica desusada de estas proteínas es que los genes para las distintas partes del polipéptido no están juntas en el cromosoma, y por ello, segmentos de ADN y luego de ARN deben ser "recortados" y adosados convenientemente. Este proceso se llama **reacomodamiento genético**.

Ello ocurre en los LT y esta célula está obligada a exponer un único receptor y por eso una unica capacidad para reconocer a un antígeno preciso. Los mismo ocurre en los LB con los genes para las inmunoglobulinas (véase capítulo 15).

En esta figura y en la siguiente, los genes y las proteinas que aparecen sombreados son los que presumiblemente involucrados en la primitiva región V, aunque no todos tengan el mismo grado de variabilidad.

TCR: es el receptor T formado por una cadena alfa (50 kD) y una beta (45 kD) que presentan un dominio variable externo, uno constante interno, una porción transmembrana y un residuo o cola intracitoplasmática. Algunos LT, en la vida fetal temprana, en la piel y en el intestino, exponen un receptor gamma-delta y reconocen a antígenos distintos a los "vistos" por el alfa-beta. La forma en que un LT es seleccionado en el timo, primero de manera positiva y luego negativa, para reconocer sus propias moléculas del CMH más un péptido extraño, se expuso en la figura 10.

CD3: es un complejo de tres cadenas, gamma (25 kD), delta (20 kD) y épsilon (20 kD), esencial para la funcionalidad T. Se agregan dos cadenas más (zeta-zeta o zeta-nu) con propiedades destacadas en la señalización intracelular. La interacción con el antígeno (por ejemplo, CMH más péptido) y este complejo TCR-CD3 conduce a la activación celular por dos caminos metabólicos: el de la tirosina quinasa y el de la fosfolipasa C, que inducen a la proliferación celular y la liberación de citoquinas.

CD4: es una única molécula (60 kD) hallada en el LT humano. Tiene una sola cadena y está involucrada en la interacción con la CMH de clase II. Por otro lado es el receptor para el virión del HIV, que así invade al LTCD4.

CD8: es una molécula de 75 kD que se halla en los LT citotóxicos. En el hombre, se compone de dos cadenas idénticas, pero en el ratón estas cadenas son diferentes (Ly 2/3). Interactúa con las moléculas de clase I del CMH. Dada su estrecha asociación con el TCR, a las moléculas CD4 y CD8 se las designa como "correceptores".

CD2, CD28, LFA-1: son tres de las muchas moléculas de adhesión que ayudan a mantener unido el contacto entre la célula presentadora y el LT o el LT y el LB. La CD28 es particularmente importante porque reconoce al B7, y se considera como coestimulador esencial para la activación LT. Se sostiene que en ausencia de coestimulación el LT permanece inalterado, en reposo, lo cual puede ser un mecanismo de protección contra la autorreactividad.

Reacomodamiento genético: los genes del TCR contienen hasta 100 genes V y numerosos genes J; por lo tanto, para constituir una cadena única, uno de ellos debe ser unido correctamente a un gen C. Esto sucede por escisión de secuencias del ADN y ulterior escisión del ARN mensajero, produciendo un único V-D-J-C ARN para codificar la cadena polipeptídica. Cuando todas las posibles combinaciones de cadenas alfa/beta son tenidas en cuenta, el número de diferentes moléculas de un individuo puede llegar a 10^{10}. Adviértase que los genes de CD4 y CD8, aunque de origen V no sufren un reacomodamiento y por eso las moléculas no evidencian la diversidad típica del TCR y de las inmunoglobulinas.

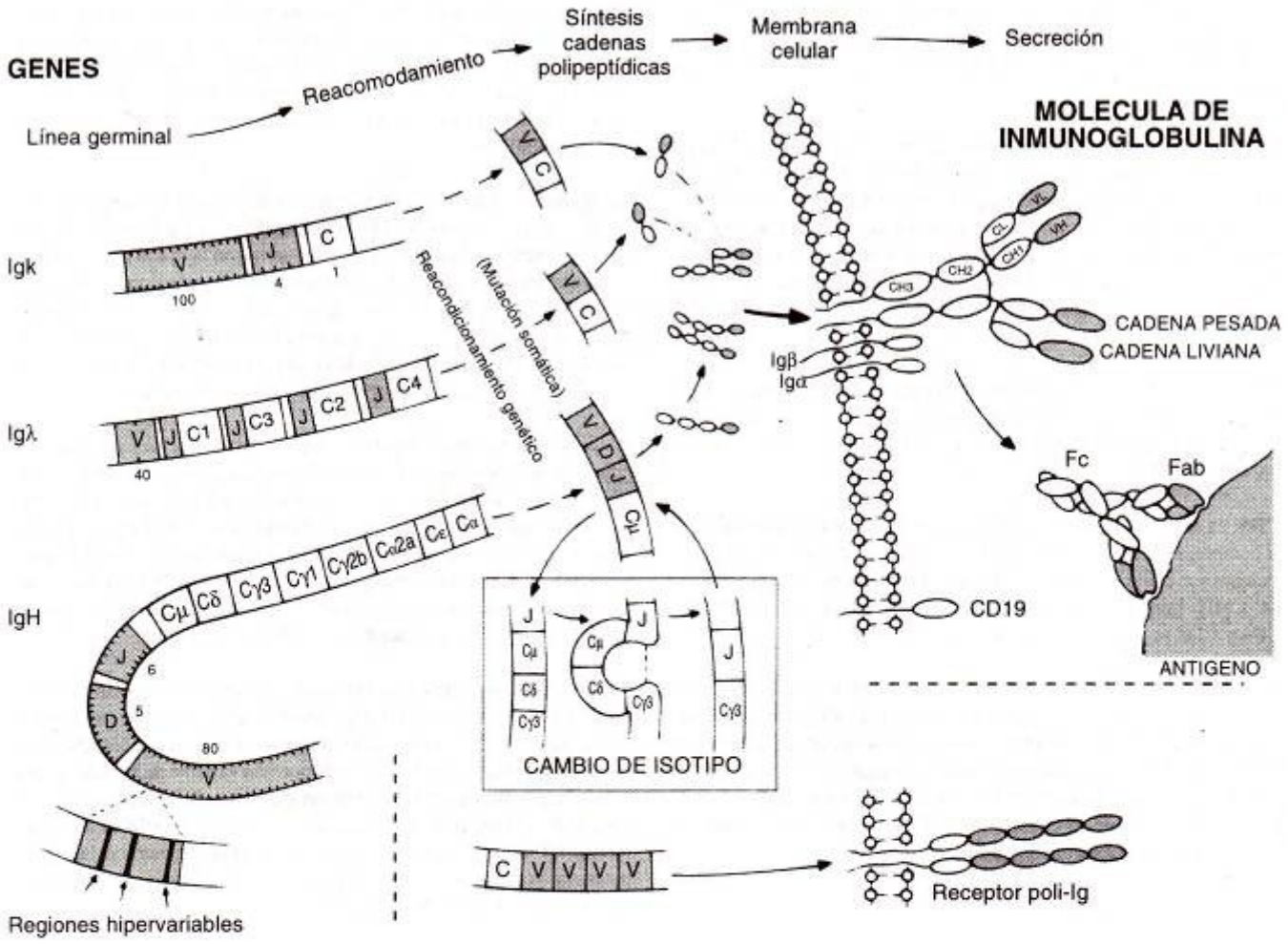
Antígeno: en la figura se ejemplifica como un péptido pequeño, que es "reconocido" por el CMH y el receptor T (véase capítulo 17). Si este reconocimiento es lo suficientemente fuerte con la ayuda de la CD4, la molécula CD3 sufre cambios conformacionales que conducen al aumento del Ca^{++} y al movimiento de otros iones. Así, el LT está **activado** y puede desarrollar la función para la que fue programado. En el caso del LT citotóxico, la CD8 ejerce el papel del CD4 e interactúa con la molécula de clase I de la célula que va a ser destruida.

IL-2: es un importante producto del LT necesario para la proliferación, con notables efectos sobre los LB, macrófagos y eosinófilos (véase capítulo 23). No se conocen con precisión la naturaleza de la señal activadora que influye para que una determinada citoquina sea producida. Experimentos con clones de LT en ratones demostraron que algunos CD4 producen interferón gamma e IL-2 (son los TH1) y otros con predominio en la producción de anticuerpos elaboran IL-4, IL-5 e IL-6. En el hombre, hoy día se acepta también esta distinción.

Superantígenos: existe una excepción a la elevada especificidad de las interacciones entre CMH-péptido-TCR-LT, y es la que constituyen ciertas moléculas llamadas superantígenos, que tienen la capacidad de unirse a la molécula de clase II y a la porción variable de la cadena beta del TCR, por **fuera** del sitio de unión peptídica. La enterotoxina estafilocócica y algunos virus actúan de esta manera y obligan a toda la familia LT (no a un clon) a responder al estímulo y generar así un daño potencial por la superproducción de citoquinas. Se discute su participación en los fenómenos autoagresivos.

UNIVERSIDAD DEL MAR
UNIVERSIDAD DEL MAR
BIBLIOTECA

15. Diversidad y síntesis de los anticuerpos



Al contrario de lo que ocurre con el CMH y con el TCR, la existencia de los anticuerpos o **inmunoglobulinas** (Ig) se conoce desde hace 100 años y su estructura básica, por lo menos, desde hace 30 años, lo cual facilita comprender su papel en la biología humana. El modelo clásico de una estructura de varios dominios y de dos cadenas (CMH y TCR), se complica con las Ig, que presentan cuatro cadenas, **dos pesadas** y **dos livianas** (véase el capítulo 16). Estas cadenas aúnan dos calidades diferentes de diversidad: la de la región **constante** de las cadenas pesadas, que posibilita la clasificación de las Ig en clases y subclases con sus diferentes propiedades biológicas, mientras que muchas más variaciones se detectan en las regiones **variables** de la molécula (grises en la figura) donde tienen lugar las reacciones de especificidad en Fab o sitios que conservan estructuralmente las propiedades de la molécula.

Dentro de los LB, los genes de las Ig comprenden a los de las cadenas pesadas y las livianas, asociados por un proceso de reacomodamiento genético a nivel del ADN, con escisiones del ARN mensajero, de una manera muy parecida al del TCR, pero con una importante diferencia, como es la de la **mutación somática**, que puede ocurrir en las regiones variables.

Finalmente, las cadenas polipeptídicas son sintetizadas en los ribosomas como cualquier otra proteína, ensambladas y exportadas a la superficie celular para actuar como receptor B, o directamente a la sangre para comportarse como **anticuerpos**.

Ig: inmunoglobulinas o nombre dado a las globulinas con actividad de anticuerpos. Ha reemplazado al antiguo nombre de "gammaglobulina" dado que no todos los anticuerpos poseen una movilidad electroforética del tipo gamma.

Igk, Iδλ, IgH: tres loci genéticos ubicados en diferentes cromosomas que codifican para las cadenas livianas kappa y lambda, y para las pesadas, que constituyen una molécula de Ig. El monómero típico de IgG o monómero de Porter tiene dos cadenas pesadas y dos cadenas livianas (o kappa o lambda; normalmente, nunca mezcladas).

Línea germinal: se refiere a los genes existentes en óvulos y en espermatozoides que dan lugar a sucesivas generaciones. Es el árbol genealógico que nos remonta a las primitivas formas de vida. Las mutaciones y otros cambios genéticos son transferidos a las generaciones siguientes y constituyen la base de la selección natural. Los cambios que ocurren en una célula del organismo son "somáticos" y afectan sólo a ese individuo, perdiéndose cuando muere. Este concepto incluye a los cambios en el ADN del LB en la síntesis de la Ig.

Los genes de la línea germinal para los anticuerpos fueron presumiblemente seleccionados como indispensables y muchos de ellos codifican para anticuerpos contra bacterias, lo cual confirmaría que la infección bacteriana sería el principal estímulo para la evolución de los anticuerpos.

V: región variable donde los genes van desde 2 (cadena lambda del ratón) hasta 350 (cadena kappa del ratón). En la figura, los números corresponden al hombre. La más significativa variación se encuentra en tres zonas hipervariables que codifican para los aminoácidos de los sitios de combinación con los antígenos.

C: genes de la región constante, que en las cadenas livianas codifican para un solo dominio, pero que en las pesadas lo hacen para 3 o 4 dominios numerados CH1, CH2, CH3 y CH4. Según cuál de los 8 (ratón) o 9 (hombre) genes C utilice un LB provocará la síntesis de la clase y subclase de molécula de Ig (por ejemplo: IgM, IgG, IgD, IgA e IgE).

J: genes de región de unión intercatenaria e intracatenaria. En los vertebrados primitivos hay segmentos repetitivos V-J-C que restringen el número de posibles combinaciones. En el hombre, los genes J están juntos en las cadenas kappa y pesada, mientras que en la lambda cada gen C tiene su propio J.

D: genes sólo hallados en la cadena pesada, donde proveen diversidad adicional (hipervariabilidad).

Reacomodamiento genético: ocurre en los genes de Ig en el LB, de manera similar a lo que sucede en el LT con el TCR.

Primero, segmentos de ADN (intrones) entre el V y el J (y el D si está presente) son escindidos para producir la unión de un V y un J que se transcriben a un RNA. El segmento entre este V (D) J y la región C es escindido liberando a un ARNm capaz de codificar para una cadena completa V (D) JC.

Cambio de isotipo o switch: puede ocurrir en el LB por escisiones sucesivas en el ADN que posibilitan que el mismo segmento VDJ se adsorba a un gen diferente C produciendo anticuerpos con la misma especificidad, pero con una región constante diferente. Esta estrategia permite que un mismo antígeno pueda ser atacado por diferentes anticuerpos. El hecho de qué clase o subclase será pasible del cambio de isotipo o switch dependerá de la influencia de citoquinas liberadas localmente por los LTCD4 (por ejemplo, IL-4 favorece a la IgE; IL-5 a la IgA, etc.) (estos ejemplos son tomados del ratón).

CD19: una de las moléculas (el receptor CR2 para el complemento es otra) que necesitan ser unidas para lograr la activación del LB y desempeña un papel de "correceptor", como lo hacen de alguna manera las CD4, CD8 y CD28 en el LT. CD19 es también un buen marcador para el LB, dado que no se expresa en otras células.

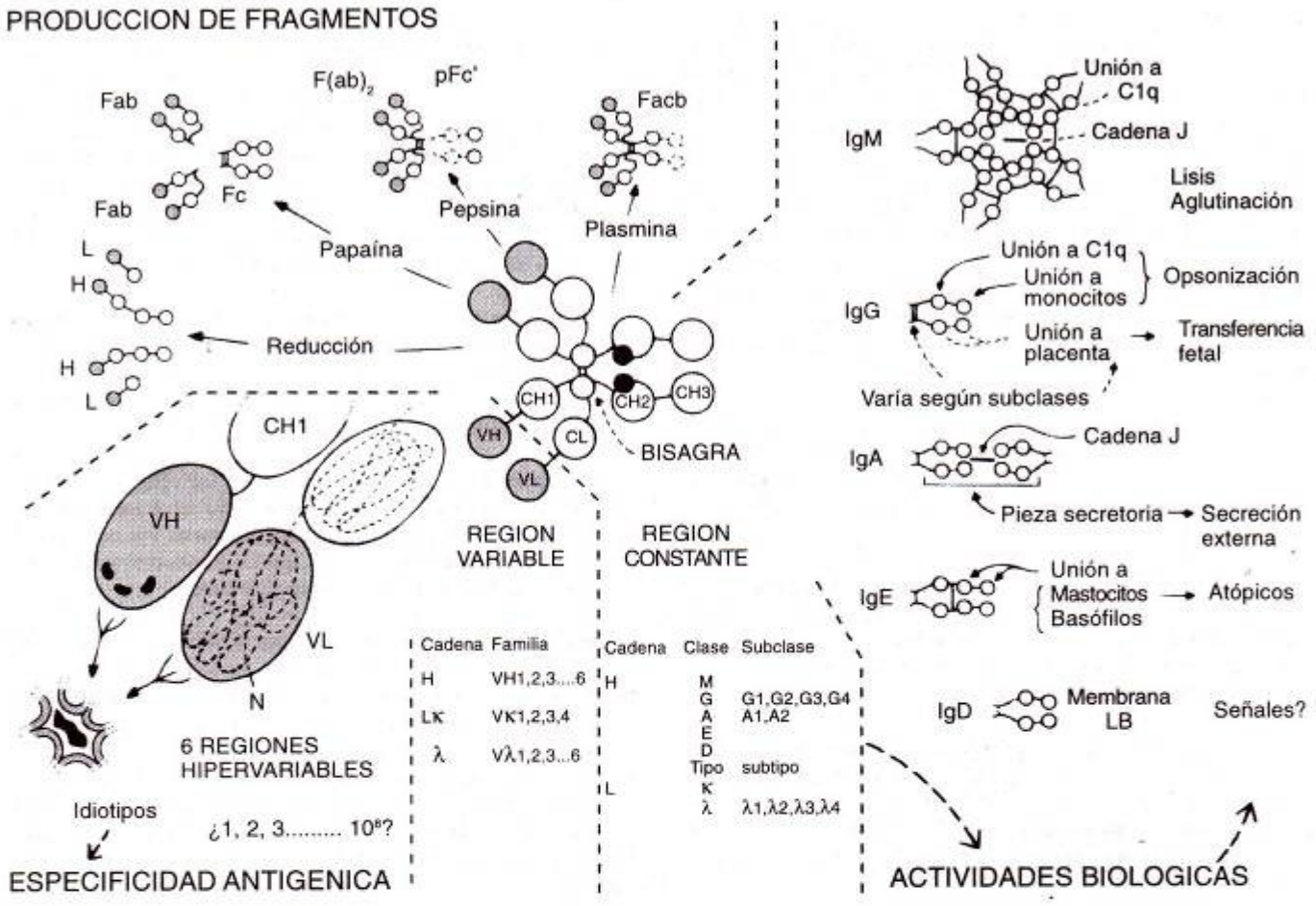
Receptor poli-Ig: esta molécula hallada en las células epiteliales secretoras permite el transporte de las Ig en las secreciones como el mucus, la bilis y la leche materna. Está compuesta por dominios V símiles, lo cual evidencia aún más la amplia distribución y funciones dentro de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

Orígenes de la diversidad: cuatro características de los-anticuerpos contribuyen al enorme número de sitios posibles de unión con el antígeno y, por lo tanto, de las especificidades de los anticuerpos: 1) reacomodamiento genético que permite la asociación de genes V, D y J; 2) cada cadena pesada se aparea con una liviana kappa o lambda; 3) las uniones V-D y D-J no ocurren precisamente a la misma altura, y 4) ocasionalmente, las mutaciones pueden ocurrir en los genes V de un LB (**mutación somática**), y el pequeño cambio registrado en los lugares de union con los antígenos (Fab) puede ser beneficioso al aumentar la afinidad de un anticuerpo por su antígeno específico.

A causa de todas estas circunstancias resulta difícil poner un número tope al repertorio de las Ig, pero probablemente excede de 10^8. Obsérvese que la diversidad dentro del CMH está generada de manera diferente, ya que cada gen posee sólo una o dos variantes alélicas. Así, los integrantes de las especies difieren uno del otro mucho más en los genes del CMH que en las Ig y en el receptor T, pues poseen un número casi completo de genes con muy pequeñas diferencias heredadas.

Igα, Igβ: son dos moléculas que ligan a las Ig monoméricas de superficie y los pasos intracelulares de activación, de manera análoga al CD3 del receptor T.

16. **Anticuerpos: estructura y funciones**



Considerando que los anticuerpos en el suero humano son una mezcla de 100 millones de diferentes tipos de moléculas, el estudio de su estructura fue un verdadero desafío a la destreza e ingenio. Los primeros trabajos se basaron en la separación fisicoquímica (arriba a la izquierda en la figura), a la que luego se agrego la cristalografia por rayos X y la secuencia aminoacídica, que requirieron el empleo de anticuerpos completamente homogéneos (monoclonales). En un comienzo se emplearon proteinas del mieloma producidas por LB malignos, y luego, los obtenidos por el hibridoma (véase capítulo 9).

Una molécula típica de anticuerpo (IgG, al centro) posee doce dominios, repartidos en dos cadenas pesadas y dos livianas unidas por puentes disulfuro con residuos de cisteina, con lo cual los dominios se encuentran de a pares, mientras que la molécula tiene una forma de una **Y** flexible. En cada cadena, la porción aminoterminal es la más variable y el resto relativamente **constante**. Dentro de las regiones variables (V), la máxima variación de la secuencia aminoacídica se halla en las zonas **hipervariables**, que son seis, tres por cadena. Así, se constituyen los sitios de unión con los **antígenos** (abajo a la izquierda). Las regiones constantes C varían solamente en aquellos lugares donde interactúan con el complemento y con receptores de la membrana celular. En la parte derecha de la figura se exponen las diferentes propiedades de la región C en las cinco **clases** de anticuerpos: IgM, IgG, IgA, IgE e IgD.

El resultado es la disponibilidad de una variedad de moléculas capaces de ponerse en contacto con un antígeno merced a varios mecanismos. El monómero básico puede formar dímeros (IgA secretoria: 400 kD) o pentámeros (IgM: 900 kD). Véase la parte derecha de la figura.

Hay diferencias entre las especies, sobre todo en la cadena pesada (subclases), que parecen de reciente evolución; el gráfico señala sólo las humanas. La atención se ha focalizado en el contenido de carbohidratos de las cadenas laterales (en negro) que puede llegar al 12 % del total de la molécula. Se los asocia con las secreciones, pero son anormales en algunas enfermedades.

Nota: la ilustración muestra una molécula de IgG con sus 12 dominios esbozados; más bien su estructura tridimensional unida a un antígeno se compara con la expuesta en la figura 15 a la extrema derecha.

Fragmentos producidos por tratamiento químico:

H,L: cadenas pesadas y livianas, que, unidas por puentes disulfuro, se separan por reducción.

Fab: fragmento fijador del antígeno obtenido por digestión con papaína.

Fc: cristalizable, relativamente estable, logrado por la digestión con papaína.

$F(ab)_2$: dos fragmentos unidos por puentes disulfuro después de la digestión con pepsina.

pFc: dímero de los dominios CH3 luego de la digestión con pepsina.

Facb: una molécula de Ig sin dominios CH3 luego de la digestión con plasmina.

Cadenas: las pesadas y las livianas (kappa y lambda) son genéticamente codificadas en diferentes cromosomas, pero la homología de las secuencias de todos los dominios de las Ig se originaría en una "molécula precursora" común de 110 aminoácidos (véase capítulo 12).

Clases: variaciones físicas, antigénicas y funcionales entre las regiones constantes definen a las cinco cadenas pesadas en: M, D, G. A y E. Son diferentes moléculas presentes en todos los miembros de la mayoría de las especies. A continuación se resumen sus principales propiedades:

IgM: es el primer anticuerpo en aparecer y se supone que también el primero evolutivamente considerado (véase capítulo 3). Es pentamérico, presenta diez sitios de atrapamiento antigénico, y es muy eficiente como aglutinina contra los microorganismos.

IgG: más tardiamente producida, es de gran valor por su capacidad de activar al Clq (véase capítulo 5) del complemento y unirse a receptores celulares de fagocitos. Atraviesa la placenta y llega al feto, al igual que al espacio extravascular. En la mayoría de las especies evidencia subclases (diferente bisagra).

IgA: es la más importante en las secreciones, como lágrimas, sudor, calostro, y los contenidos del pulmón, intestino, orina, etc., donde gracias a su pieza secretoria se protege de la digestión enzimática. Su gran valor es el de bloquear la entrada de los microorganismos patógenos al organismo a través de las mucosas.

IgE: es una molécula peculiar que se une a receptores de alta afinidad existentes en mastocitos y basófilos y que determina su degranulación con consecuencias benéficas y adversas (alergia atópica) (véase capítulo 33).

IgD: su principal actividad es la de funcionar como receptor en la membrana del LB; en el ratón, posee dos regiones constantes en lugar de tres.

Subclases y subtipos: dentro de las clases, pequeñas variaciones estructurales de la región constante producen las subclases (por ejemplo, cuatro en la IgG). Las variaciones de la región C de la cadena liviana inducen los subtipos. Todas estas variantes halladas en los mismos integrantes de una especie se llaman isotípicas. Las distintas subclases de IgG son producidas por diferentes antígenos (como IgG1 e IgG3 por los virus; IgG2 por carbohidratos bacterianos).

Alotipos: son pequeñas variaciones de la cadena aminoacídica pesada (no más de dos aminoácidos) dentro de las Ig de un mismo individuo y especie. No se le atribuye función especial.

Los alotipos de las Ig son expresados en los LB únicamente por un proceso llamado "exclusión alélica", que muestra cómo un sólo grupo de cromosomas (y no dos) es utilizado para la elaboración de anticuerpo, quizás el que reordenó primero sus genes de Ig.

Regiones hipervariables: tres partes de cada región variable de las cadenas pesadas y livianas, espaciadas equitativamente en la secuencia aminoacídica, pero lo bastante cerca como para formar los sitios de combinación para los antígenos después de un plegamiento del tipo beta. Es por el enorme grado de variación de la codificación del ADN para estas regiones que el número total de combinaciones resulta tan elevado. Estas regiones son también susceptibles a **mutaciones**, lo cual incrementa aún más las posibilidades de combinación. Los genes V son clasificados en **familias** sobre la base de similitudes en su secuencia.

Idiotipos: en muchos casos, los anticuerpos con diferentes sitios de combinación para el antígeno pueden ser detectados por otros anticuerpos generados en su contra. Estos son llamados "antiidiotípicos", implicando que cada sitio de combinación está asociado con una forma diferente, aunque no siempre sea el sitio de combinación antigénica propiamente dicho. Los anticuerpos antiidiotipos se forman normalmente y colaboran en la regulación del sistema inmune (véase capítulo 22).

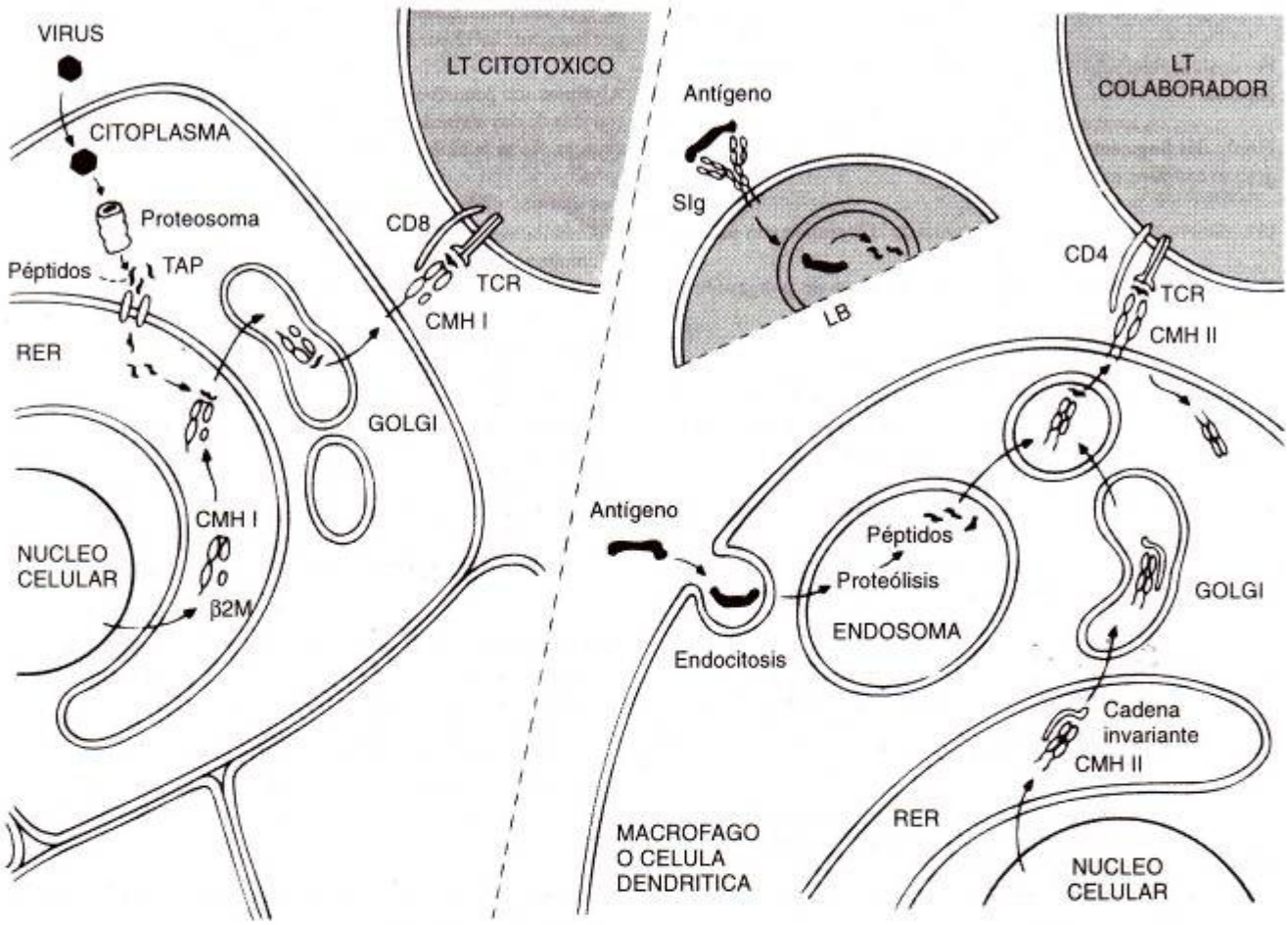
Región bisagra: tanto la flexibilidad como la digestión proteolítica se ven facilitadas por esta estructura rica en residuos repetitivos de prolina. En la IgM, la región bisagra es tan grande como un dominio y se llama CH2, y los otros dos dominios constantes se denominan CH3 y CH4. Lo mismo es válido para la IgE.

Cadena J: es una molécula glucoproteica que ayuda en la polimerización de la IgA e IgM.

Pieza secretoria o componente secretor: es un polipéptido elaborado por la célula epitelial y derivado del receptor poli-Ig, que se agrega a la IgA dimérica, facilitando su transporte a través del epitelio hacia la luz. Así, la IgA secretoria es el principal representante de la inmunidad de las mucosas (por ejemplo: anticuerpos antivirus polio).

Clq: es el primer componente de la vía clásica del sistema del complemento con estructura hexavalente y composición glucoproteica que se activa por el dominio CH2 de la IgM y por las IgG1 e IgG3 (dominio CH4) (véase capítulo 5).

17. **Procesamiento y reconocimiento antigénicos**



Al desarrollar los temas del CMH y del receptor T (véase capítulo 13 y 14), se hicieron frecuentes alusiones al péptido extraño que se une a las moléculas del primero y que es reconocido por el segundo. El descubrimiento de cómo estos péptidos son producidos y cómo se asocian al CMH fue uno de los triunfos de la moderna inmunología. En la figura se ilustran los dos pasos de procesamiento y presentación antigénicos: a la izquierda, el de tipo I, y a la derecha, el de tipo II.

La primera evidencia de que el CMH estaba involucrado en la presentación de antígenos al LT fue la demostración de la **"restricción al CMH"**, donde los LT son específicos para el antígeno y para las moléculas del CMH. Luego se detectó que los LT citotóxicos podían responder a antígenos virales ocultos en el virión y no en su superficie (!?). ¿Cómo podía "verlo" el LT? La respuesta está expuesta en la figura a la izquierda, donde péptidos derivados de virus son unidos a moléculas del CMH de clase I dentro de la célula y transportados a la superficie, en la cual el LT reconoce la combinación y bajo circunstancias apropiadas, mata a la célula infectada (véase capítulo 20 para más detalle). Al mismo tiempo, un proceso similar ocurre en las células presentadoras del antígeno (macrófagos y células dendríticas) que activan a LTCD4, con la diferencia de que aquí participan moléculas del CMH de clase II que transportan péptidos a la superficie celular (ver figura de la derecha).

Este proceso es diferente del que involucra a las de clase I, ya que ocurre en las vacuolas endosómicas y lisosómicas en las cuales el material extraño es degradado y clivado (véase capítulo 8). También se detecta que los LB pueden procesar y presentar antígenos que serán "atrapados" por su receptor inmunoglobulínico. Más recientemente, se estableció el fenómeno de cooperación entre LT y LB (véase capítulo 18).

Se puede apreciar que el papel de las moléculas del CMH es el de transportar muestras de **proteínas intracelulares** a la superficie, para que el LT las inspeccione y valore si es necesario responder o no; en el primer caso, procederá a la expansión clonal, a la cooperación con el LB, a la activación de macrófagos, o a matar a células infectadas por virus.

MECANISMO DE CLASE I

Virus: dado que pueden ser sintetizadas en la célula, las proteínas virales están disponibles en el citoplasma, vecinas a las propias.

RER: retículo endoplásmico rugoso, donde las proteínas, incluidas las del CMH, son sintetizadas.

CMH I: una cadena alfa de tres dominios asociada a una beta 2-microglobulina cuya estructura no es estable hasta que el péptido antigénico no se hubiere unido.

Proteosoma: complejo cilíndrico de enzimas proteolíticas que tienen la propiedad de digerir proteínas a péptidos pequeños.

TAP: proteína transportadora de dos cadenas que orienta a los péptidos desde el citoplasma hasta el retículo endoplásmico rugoso.

Péptidos: secuencias aminoacídicas de 8-10 elementos capaces de unirse al nicho, lecho, fosa, cuna o hendidura acanalada, compuesta por los dominios más externos de la cadena alfa en la clase I y de las alfa y beta en la clase II. Estas uniones son de gran afinidad, pero no tan específicas como aquellas con los anticuerpos o el receptor T. Así, las seis moléculas de clase I de cada célula pueden unirse a un amplio número de péptidos, incluso los derivados de las proteínas propias (véase capítulo 13).

Golgi: este complejo vesículo-sáculo-membranoso es el responsable de transportar proteínas desde el RER hasta la superficie. Una vez en ella, la combinación CMH-péptido está en condiciones de interactuar con el LT apropiado.

TCR: receptor T para el antígeno. Debido a la selección en el timo (véase capítulo 10), sólo reaccionará una célula T cuyo receptor reconozca tanto a la CMH como al péptido. Esta interacción es altamente específica, previniendo que las células que muestren péptidos propios no sean dañadas.

CD8: molécula expresada en **LT citotóxicos** que reconocen a la de clase I, requisito indispensable para matar a la célula infectada por un virus.

MECANISMO DE CLASE II

Antígenos: cualquier material extraño fagocitado o endocitado que se halle en las vesículas endocíticas o **endosomas** incluyendo a los lisosomas (pH bajo) con enzimas proteolíticas. En el caso de los microbios, uno de ellos entero puede llenar una vesícula.

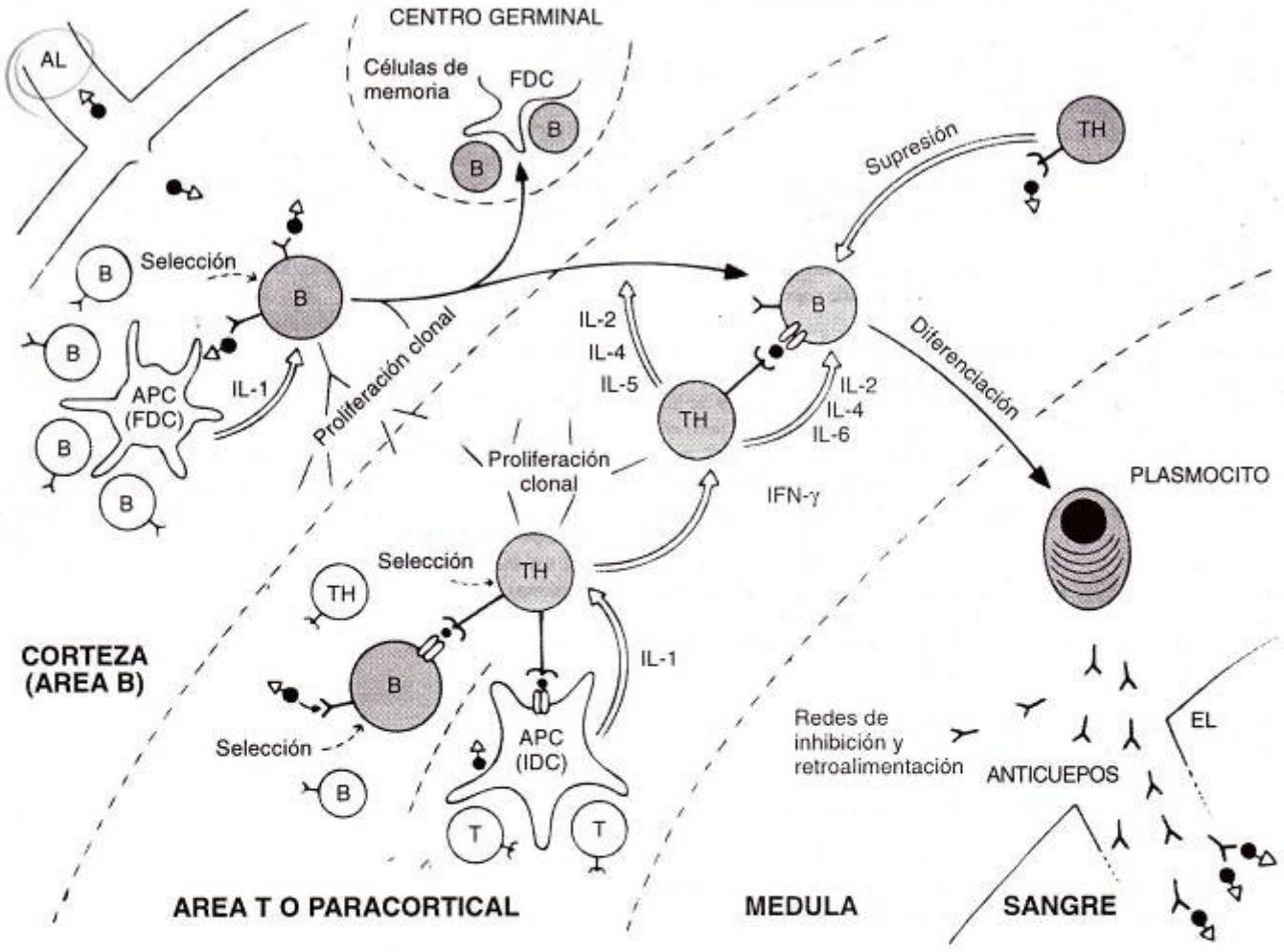
SIg: inmunoglobulina de superficie que permite al LB atrapar a un antígeno y endocitarlo.

CMH II: heterodímero alfa/beta que presenta al péptido en el nicho formado por los dominios alfa-l/beta-l. La cadena beta confiere más especificidad que la alfa. Una vez sintetizada, se agrega una cadena proteica protectora de uniones precoces, llamada **invariante**, que se va clivando a medida que progresa hacia la superficie y permite que se aniden péptidos recién producidos en los endosomas.

Péptidos: secuencias aminoacídicas de hasta 20 unidades se pueden unir a la clase II, incluyendo algunos derivados de bacterias persistentes como la tuberculosis. También pueden ser propios y hasta derivados de las mismas moléculas del CMH.

CD4: molécula del LTCD4 que interactúa con clase II, asegurándose que la respuesta T esté bien focalizada sobre una célula apropiada. La secuencia de pasos de la respuesta sería: 1) tipo de LT involucrado (CD4 helper o CD8 citotóxico); 2) clase del CMH I o II; 3) origen del péptido unido, citoplasmático o endocitado; 4) tipo de infección (viral o bacteriana).

18. La respuesta humoral o por anticuerpos



Los animales nacidos y mantenidos totalmente aislados de contactos con materiales extraños (no propios) prácticamente no poseen inmunoglobulinas en su suero, pero tan pronto como son liberados a su medio ambiente con el contenido normal de microorganismos (como bacterias y hongos), rápidamente incrementan sus valores previos hasta 10-20 mg de Ig por ml o un valor estimado en 60 mil billones de moléculas. Estos experimentos demuestran que las Ig se producen como resultado de la estimulación de antígenos exógenos, constituyendo la **respuesta humoral**, serológica o por anticuerpos.

En la figura se esquematiza la síntesis de las Ig en un ganglio linfático, donde el antígeno entra desde los tejidos (izquierda-arriba) y los anticuerpos son exportados a la sangre (abajo-derecha). El antígeno se simboliza como una combinación de dos componentes, representando la parte o **determinante antigénico** o epítope, reconocido por el LB y contra el cual eventualmente se producirían anticuerpos (círculo negro), y otros epítopes (triángulo blanco) que interactúan con el LT y luego cooperarían con el LB en la síntesis final. Estos determinantes se denominan **hapteno** el primero y **carrier** o transportador el segundo. En la práctica, los patógenos llevan muchos determinantes haptén ícos o carriers, mientras que las toxinas, de bajo peso molecular, se comportan sólo como haptenos.

Los determinantes antigénicos bien definidos, aunque pequeños, son capaces de estimular a LB heterogéneos y producir anticuerpos cuyas especificidades y afinidades difieren muy poco. Los principales pasos de esta respuesta son: **procesamiento** y reconocimiento del antígeno (véase capítulo 17); **selección** del LB y LT apropiados (sombreados); **proliferación** de estas células formando **clones** y **diferenciación** en los estadios maduros y **funcionales**. Se destaca la permanente **interacción** entre estas células a través de sus citoquinas (flechas en la figura). Existen además otras influencias sobre el proceso no muy aclaradas todavía (por ejemplo: péptidos neurogénicos). La mayoría de estas relaciones ocurren en los ganglios linfáticos y en el bazo, pero los anticuerpos pueden ser sintetizados donde haya tejido linfático. En una nueva respuesta al mismo antígeno, la afinidad es más exquisita, la movilización de LB y LT más notoria, las Ig producidas son más variadas y el tiempo es más corto. Esta respuesta **secundaria** es más eficiente y es la base de las vacunaciones y revacunaciones, que sostienen el concepto de **memoria** inmunológica (véase capítulo 41).

AL: linfático aferente a través del cual entran en el ganglio linfático los antígenos y las células que los portan desde los tejidos (véase capítulo 11).

APC: célula presentadora de antígenos que interactúa con linfocitos para su activación (véase capítulo 7). Las células dendríticas y las de Langerhans desarrollan esta función, liberan IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa y expresan moléculas de clase II. Con excepción de los péptidos muy pequeños, los demás deben ser **procesados** previamente (véase capítulo 17).

FDC: célula folicular dendrítica que presenta antígenos al LB en los folículos o centros germinales.

IDC: célula dendrítica interdigitada que presenta péptidos al LT en el área paracortical.

Selección: sólo una pequeña minoría de linfocitos reconocen y se unen a un antígeno determinado. Estos linfocitos son, por ello, seleccionados por el antígeno. El receptor de membrana en el LB es una Ig y en el LT su receptor-T-CD3 que reconoce también a la molécula del CMH (véase capítulos 14 y 17).

Proliferación clonal: una vez seleccionados, los linfocitos se dividen repetidamente hasta formar un clon de células idénticas. Un estímulo destacado para ello es la **IL-1** de la APC, pero las moléculas de adhesión o accesorias (véase capítulo 14) y citoquinas T derivadas son necesarias para la proliferación B. La de los T es notablemente incrementada por la **IL-2**. Este mecanismo de selección y proliferación clonales de los linfocitos recibe el nombre de **selección clonal**.

Diferenciación: una vez que los LB han proliferado, se hacen más susceptibles a los factores derivados de los LTCD4 o interleuquinas, que promueven su crecimiento y función. Sin embargo, ciertos antígenos polisacáridos repetitivos son "T independientes" y estimulan al LB directamente produciendo IgM como una respuesta muy primitiva.

Plasmocitos: células secretoras de anticuerpos con gran retículo endoplásmico y ribosomas que otorgan su aspecto basofílico a este LB diferenciado. Son células terminales, que pueden segregar hasta 2000 moléculas de anticuerpos por segundo y sólo sobreviven 5 días.

EL: linfático eferente a través del cual los anticuerpos formados en la médula dejan los ganglios linfáticos y llegan a la sangre para su distribución universal.

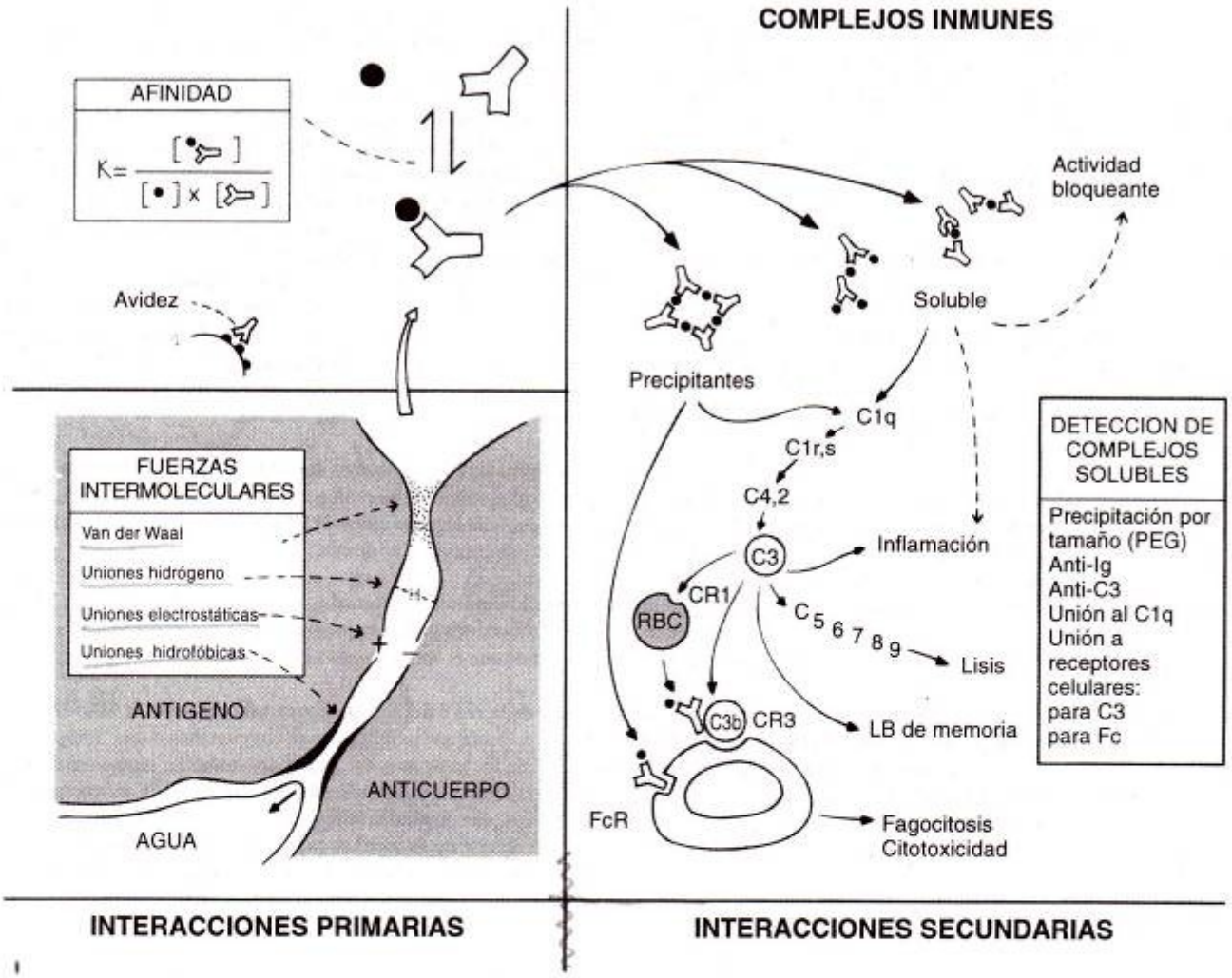
Células de memoria: en lugar de transformarse en plasmocitos, algunos LB persisten como células de memoria, cuyo gran número y rápida respuesta sostienen la efectividad de la respuesta inmune secundaria; en realidad, una versión aumentada de la respuesta primaria mejorada en el tiempo. Los LB de memoria conservan la especificidad para el antígeno aunque poseen más Ig de superficie. La generación de los LB de memoria tiene lugar en los **centros germinales** y requiere de la presencia del complemento. De alguna manera está ligada a los LT, ya que los antígenos T independientes no tienen memoria. Los LT también dan lugar a células de memoria, pero su localización precisa no es bien conocida. Es motivo de discusión cuánto sobreviven las células de memoria y si necesitan reestimulación.

Supresión: algunas citoquinas derivadas de los LT, especialmente las de actividad sobre los macrófagos, son inhibitorias para los LB. Esto podría explicar algunos casos de LT supresores, cuya existencia como entidad independiente se discute.

Retroalimentación inhibitoria: los mismos anticuerpos, en particular la IgG, pueden inhibir su propia síntesis, sea eliminando al antígeno o evitando que el antígeno estimule a los LB.

Teoría de la red o del retículo: postulada por Jerne, le valió el Premio Nobel; sostenía que los idiotipos se comportaban como "imágenes internas" de los antígenos del medio ambiente. Se promoverían de tal modo respuestas T y B indefinidas, bajo la forma de anticuerpos antiidiotípicos, que regularían la respuesta, tendiendo paulatinamente a su control. Se discute su papel en la homeostasis inmunológica, y parece más seguro eliminar el antígeno para disminuir y controlar la producción de anticuerpos.

19. Interacciones antígeno-anticuerpo e inmunocomplejos



Un antígeno, por definición, estimula la producción de anticuerpos, los que, a su vez, se combinan con el antígeno. Ambos procesos están basados en la **complementaridad** fisicoquímica entre dos **imágenes**, la del **determinante** antigénico o epítope, y los **sitios de combinación** de la molécula del anticuerpo, constituidos por la sumatoria de las zonas hipervariables de las cadenas pesadas y livianas (véase capítulo 16).

Cuanto mayor es la cercanía entre estas zonas y los determinantes antigénicos, más poderosas serán las fuerzas no covalentes (hidrofóbicas, electrostáticas, etc.) —véase abajo a la izquierda— entre ambos y, por ende, mayor la **afinidad**. Cuando ambos sitios de combinación pueden interactuar con el mismo antígeno, por ejemplo, en una célula, la unión es aún más fuerte, y en ese caso se define como avidez.

La capacidad de un anticuerpo de combinarse con un determinante antigénico más que con otro se llama **especificidad**. El repertorio de los anticuerpos de un animal, acumulado en sus genes V y expandido por mutaciones ulteriores (véase capítulo 15), se expresa como el número de las diferentes formas hacia las cuales una molécula de anticuerpo específico complementario puede ser hecha, y llega a millones.

Qué sucede cuando un anticuerpo se encuentra con un antígeno depende de las circunstancias. En ocasiones, el anticuerpo sólo es suficiente para neutralizar al antígeno, como ocurre con las toxinas o con los microorganismos que pretenden ingresar en la célula y son bloqueados por aquél. A estas interacciones primarias se agregan las llamadas secundarias, por medio de las cuáles el anticuerpo dispone de otro aliado para desembarazarse del antígeno: el sistema del complemento o las células fagocíticas. Esta colaboración exalta su valor en las deficiencias primarias de factores del complemento y de la actividad fagocítica, donde la aparición de infecciones bacterianas severas es la regla aún en presencia de anticuerpos específicos (véase capítulo 39).

Llámase **complejo inmune** a una combinación de moléculas de antígenos y de anticuerpos. La proporción puede ser equilibrada o en exceso de algunos de los dos componentes. El tamaño puede ser grande, me-

diano o pequeño (arriba a la derecha). Los solubles de tamaño mediano y con ligero exceso del antígeno son potencialmente patogénicos, pueden precipitar en los tejidos y generar un fenómeno de Arthus o capilaritis o vascularitis, con infiltrado polimorfonuclear y activación del complemento (por ejemplo, lesiones renales). Otros complejos son fagocitados por los macrófagos a través de sus receptores Fc (véase capítulo 8), y los más pequeños se eliminan por el filtro renal. Sin embargo, en algunos casos pueden persistir en la circulación y causar lesiones inflamatorias en diversos órganos (véase capítulo 34). Frente a tumores y parásitos pueden bloquear una respuesta inmune benéfica. La detección de complejos inmunes circulantes es útil y existen diversos métodos para su identificación.

INTERACCION ANTIGENO-ANTICUERPO

El sitio de combinación del anticuerpo es una hendidura de un tamaño cercano a 3 × 1 × 1 nm (como el de 5 o 6 azúcares), aunque hay evidencias de que los antígenos pueden unirse a partes más grandes y aun separadas de la región variable. Esta unión depende de un encuentro tridimensional cercano, que permite que fuerzas intermoleculares débiles superen la repulsión normal entre las moléculas.

Fuerzas de van der Waal: atraen a todas las moléculas a través de la nube de electrones periféricos, pero sólo intervienen en espacios extremadamente cercanos.

Uniones hidrógeno: es otra fuerza débil entre grupos $-NH_2$ y $-OH$.

Uniones electrostáticas: se dan entre moléculas de antígenos y anticuerpos con una carga eléctrica opuesta; son más fuertes.

Regiones hidrofóbicas: las presentes en el antígeno y en el anticuerpo se atraerían en un medio acuoso; son probablemente las uniones más fuertes entre aquéllos.

Afinidad: es la constante de asociación bajo condiciones de equilibrio. Un valor de 10^5 litros/mol puede ser considerado bajo, mientras que un anticuerpo con gran afinidad puede llegar a 10^{10} litros/mol y más. Este valor es superior al de muchas enzimas y su sustrato. En la práctica, se mide la **avidez** porque los anticuerpos tienen dos valencias, por lo menos, e incluso con antígenos monovalentes un suero presenta una afinidad promedio. Esta tiende a incrementarse con el tiempo después de la estimulación antigénica, en parte por selección celular disminuyendo las cantidades del antígeno, y en parte, por mutación somática de los genes de las Ig. Los anticuerpos con gran afinidad son más efectivos en la mayoría de los casos, pero los de baja afinidad son persistentes y tienen otras ventajas (por ejemplo, reutilización y resistencia a la tolerancia).

COMPLEJOS INMUNES

En determinadas circunstancias, los antígenos y los anticuerpos tienden a formar inmunocomplejos circulantes, cuyas propiedades fisicoquímicas fueron señaladas. Resta por agregar el papel significativo que tiene el sistema del complemento en estos casos, más aún si se destaca que el C3 favorece la solubilización de los complejos grandes. De ahí que los de tamaño mediano y pequeño sean los que más intervienen en la patología inflamatoria (véase también capítulo 34).

El bloqueo: de células T o de anticuerpos citotóxicos por complejos inmunes es un efecto no deseado que protege el crecimiento tumoral y ciertas infecciones parasitarias.

Clq: es el primer fragmento del complemento que se une al Fc del anticuerpo del complejo, quizás por cambios conformacionales de la forma de la Ig, aunque otros autores sostienen que con la mera ocupación de los dos sitios de combinación es suficiente. La activación de la vía clásica del complemento es la regla.

Inflamación: productos del clivaje de C3 y C5 (C3a y C5a), con gran actividad sobre mastocitos, basófilos y neutrófilos, contribuyen a incrementar los fenómenos vasculares de las enfermedades por complejos inmunes (véase capítulo 34).

Lisis: para las bacterias requiere la activación de toda la secuencia del complemento. En ocasiones, la unidad C5-6-7 se aparta de su actividad original y adosada a C8 y C9 causa lisis de células inocentes (hematíes) constituyendo la "lisis reaccional".

Fagocitosis: por macrófagos, polinucleares y eosinófilos, es el destino usual de los complejos inmunes grandes. En general, aquellas clases y subclases de Ig que se unen por sus Fc también se unen al complemento transformándose en notablemente opsónicas; la IgM se une al complemento mucho más que a las células. Por fin, la mayoría de los complejos circulantes son adsorbidos por los hematíes por sus receptores para el complemento y son fagocitados por los macrófagos en su ruta al hígado y al bazo (véase capítulo 5).

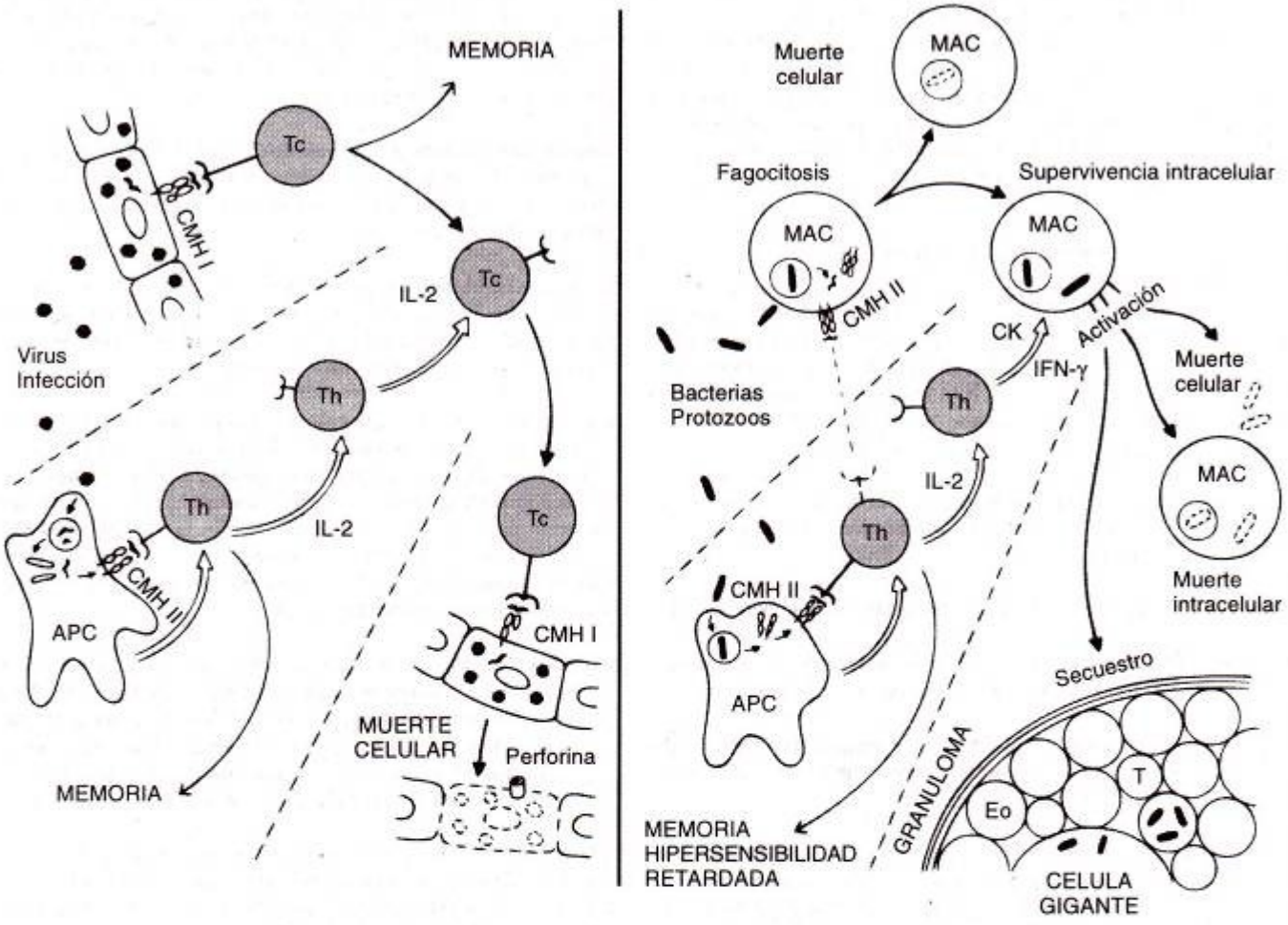
Citotoxicidad: cuando los anticuerpos unidos a una célula o a un microorganismo se ponen en contacto con sus receptores Fc, se produce más la muerte celular que la fagocitosis. Son capaces de desarrollar este fenómeno de la ADCC (citotoxicidad celular anticuerpos-dependiente) los macrófagos, monocitos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos K (véase capítulo 9). Su actividad *in vivo* es motivo de controversia.

LB de memoria: los receptores para el complemento en las células foliculares dendríticas (véase capítulo 18) los ayudan a retener inmunocomplejos y presentar el antígeno a los LB. Así, seleccionando mutantes de alta afinidad, se mejora e incrementa de una forma la respuesta o "maduración" de los anticuerpos.

Detección de complejos solubles

Estos tienden a ser de gran tamaño (en la ultracentrífuga o en gradientes), a precipitar en frío ("crioprecipitación") y en polietilenglicol (PEG). Dado que contienen Ig, los complejos pueden reaccionar con anti-Ig (factor reumatoideo). Su unión al Clq es usada en muchas pruebas diagnósticas, y la presencia del C3 puede detectarse con un anti-C3 (inmunoconglutinación) o por la adsorción a receptores celulares como los de la línea celular Raji. Los que no fijan el complemento deben ser precipitados por PEG antes de su análisis. Habitualmente, más de una técnica es necesaria para su detección exacta. La valoración de los niveles de las fracciones del complemento (Clq, C3, C4, CH50) informa acerca de la activación indirecta del sistema por complejos inmunes (vía clásica).

20. Respuesta inmune mediada por células



No toda la respuesta adaptativa involucra a los anticuerpos; existe un grupo muy importante de respuestas mediadas por los LT que muestran las características de una respuesta adquirida, como la especificidad y la memoria, en las cuales los LB no desempeñan ningún papel. Originariamente descriptas en la tuberculosis y destacadas actualmente en la hipersensibilidad por contacto, inmunidad contra los virus, rechazo de trasplantes, inflamación crónica e inmunidad antitumoral, estas reacciones se agrupan en el común denominador de ***"inmunidad mediada por células"*** *(CMI)*.

En el análisis del fenómeno surgen por lo menos tres alternativas: 1) la generación de **LT citotóxicos** específicos contra virus intracelulares (figura: mitad-izquierda); 2) el efecto de los LT sobre otras células **"no específicas"** como los macrófagos, incrementando su accionar sobre bacterias y parásitos intracelulares (figura: mitad-derecha); y 3) las respuestas de **hipersensibilidad retardada** o tardía, que realmente lo único que describe es un tipo de reacción cutánea ostensible entre las 48-96 horas, en cuya induración se verifica histopatológicamente un rico infiltrado en linfocitos y macrófagos.

Estas respuestas presentan, sin embargo, algunos aspectos que recuerdan a las de producción de anticuerpos: procesamiento y presentación antigénicos en asociación con las moléculas del CMH (véase capítulos 13, 14 y 17), y regulación por células supresoras y citoquinas, cuyos efectos benéficos podrían ser circunscribir el daño tisular, aunque a veces limiten peligrosamente una protección eficiente.

Virus: son partículas subcelulares que se comportan como parásitos intracelulares obligatorios, replicándose en el interior de las células e infectando a otras una vez destruidas las primeras (para más detalles véase capítulo 26).

MCH I: moléculas de clase I del CMH (A, B y C en el hombre; K, D y L en el ratón), esenciales en el reconocimiento de antígenos virales por el receptor del LT; la molécula CD8 tienen un papel destacado en este mecanismo (véase capítulos anteriores).

Tc: LT citotóxico o LT killer o asesino para las células infectadas con un virus. Su receptor reconoce a las moléculas propias del CMH de clase I, más los antígenos virales extraños; este último reconocimiento es altamente específico (diferentes LT para distintos virus).

APC: célula presentadora del antígeno que expone partículas virales procesadas en asociación con CMH de clase II como en la respuesta por anticuerpos y que segrega IL-1.

IL-1: interleuquina-1, proteína de 17,5 kD elaborada por los macrófagos y la APC, que estimula al LT colaborador a producir IL-2, proliferar y expandirse clonalmente. Se llamaba antes factor activador de los linfocitos (LAF) (véase capítulo 23 para más detalles de interluquinas).

Th: LT colaborador o LTCD4, posiblemente el mismo que induce la respuesta a anticuerpos y que se subdivide en dos poblaciones: Th1 y Th2. Actúa sobre el Tc provocando su maduración, proliferación y diferenciación en células asesinas a través de la IL-2.

IL-2: interleuquina 2, glucoproteína de 15,5 kD derivada de los LT que presenta especificidad de especie. Actúa sobre células que tengan un **receptor** para ella, el desarrollo del cual es una parte esencial de la maduración T. Antes se llamaba TCGF o factor de crecimiento de las células T (véase capítulo 23).

Muerte o destrucción celular: una vez madurados, los Tc pueden matar a cualquier célula en cuya superficie reconozcan la combinación clase I del CMH más el antígeno viral. Esta destrucción ocurre en dos etapas: **unión** al receptor, y una **lisis** Ca^{2+} dependiente de la célula blanco que ocurre después que el Tc se desprendió de ella ("el beso de la muerte"). Así, un Tc puede matar a varias células infectadas. Las **perforinas** son un sistema enzimático muy similar al CAM o complejo de ataque a la membrana del sistema complemento, que forma poros en la membrana celular elegida por el Tc. Las células killer naturales, no obstante evidenciar un mecanismo de reconocimiento totalmente diferente, emplean el mismo método para la lisis de la célula blanco (véase capítulo 26).

Bacteria: ciertas bacterias, protozoos, hongos y mucho virus, habiendo sido **fagocitados** por el macrófago (MAC). eluden el destino normal de destrucción o **muerte intracelular** y sobreviven, tanto dentro del fagolisosoma como libres en el citoplasma (evasión). En ausencia de asistencia por LT, esto puede dar como resultado la progresión de la infección. Los LTCD4 deberán segregar interferón gamma para activar a los macrófagos. Estos LTCD4 son Th1.

CK: citoquinas o gran familia de moléculas producidas por células linfoideas y mieloides con gran actividad sobre los macrófagos. No tienen ninguna especificidad para el antígeno. La estimulación de la célula "equivocada" es normalmente controlada por los inhibidores naturales que limitan sus efectos. Se citan las más destacadas (véase capítulo23):

IL-2: véase antes.

MIF: factor inhibidor de la migración de los macrófagos, que al restringir el desplazamiento de éstos, los concentra en la vecindad del LT.

MAF: factor activador del macrófago, que al incrementar sus funciones, posibilita la destrucción de patógenos intracelulares y extracelulares.

Interferón gamma o inmune: molécula regulatoria y antiviral que compone el MAF.

Linfotoxina: importante en la lisis de las células tumorales.

Factores de crecimiento de los LB: véase capítulo 18.

CSF: factores estimulantes de colonias que diferencian monocitos y segregan IL-1.

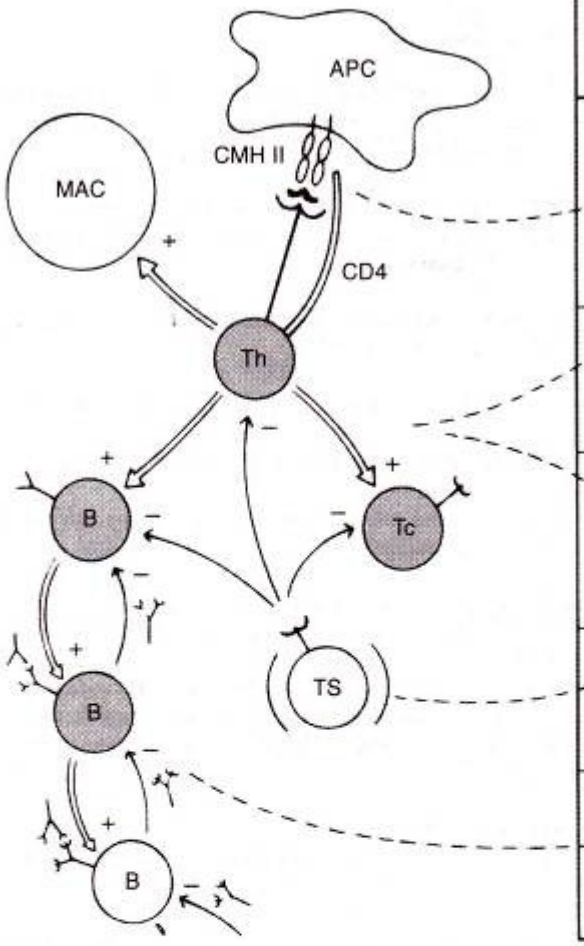
Granuloma: materiales difíciles de degradar (por ejemplo: bacilos tuberculosos, paredes de estreptococos y talco) pueden ser **secuestrados** en un foco por macrófagos concéntricamente dispuestos, con LT periféricos y eosinófilos aislados. Las células **gigantes** se forman por la fusión de varios macrófagos y al igual que las epitelioides son fagocitos con marcadas modificaciones de sus organelas citoplasmáticas (véase capítulo 35).

Memoria: todos los LT involucrados en la CMI dan lugar a células de memoria y por ello a respuestas secundarias de alta efectividad. Estas células son LT helper o colaboradores.

DTH: hipersensibilidad retardada o tardía. La primera evidencia de su existencia la dio Koch (1891) cuando inyectó tuberculina en la piel y obtuvo (en caso positivo) una induración a las 48-72 horas. La DTH depende de la presencia de LT de memoria, tal como se ilustra en la mitad derecha de la figura. Cuando la CMI es normal deben detectarse fenómenos de DTH o pruebas cutáneas tardías positivas a antígenos provenientes de bacterias u hongos con los cuales el ser humano tiene contacto sostenido y frecuente a lo largo de su vida (como *Candida*, tuberculina o PPD, estreptoquinasa, etc.)

UNIVERSIDAD DEL MAR
UNIVERSIDAD DEL MAR
BIBLIOTECA

21. Tolerancia inmunológica



SALVAGUARDAS CONTRA AUTORREACTIVIDAD	INDUCCION DE NO RESPUESTA HACIA LO NO PROPIO (TOLERANCIA)
Antígeno no presentado	Antígeno soluble Administración fetal Vía oral Bloqueo de la célula presentadora Anticuerpos anti-CD4
Eliminación cional de LB y LT	Altas dosis del antígeno Administración fetal Antígeno suicida
Bloqueo de receptores de LB y LT	Antígeno soluble Complejos antígeno-anticuerpo Carriers no inmunogénicos
¿Células supresoras?	Altas dosis del antígeno Antígeno no presentado
Redes de idiotipos y antiidiotipos	Anticuerpos antiidiotipos

Los sistemas de reconocimiento que inician la destrucción de cualquier material extraño deben tener una serie de salvaguardas que eviten el ataque y destrucción de lo "propio". El problema es diferente para los sistemas inmunológicos naturales o innatos y para los adaptativos. Entre los primeros, la fagocitosis, la activación directa del C3, la lisozima, la proteína C reactiva, etc., son habitualmente activos contra un número restringido de sustancias o microorganismos y aun de materiales propios previamente dañados. Entre los adaptativos, los LB y LT, que desarrollaron variados receptores o moléculas, tienen la posibilidad de distinguir entre formas propias y extrañas.

La carencia de respuesta o reactividad no puede ser moldeada genéticamente, ya que tanto los receptores como las otras moléculas propias son heredadas y codificadas por separado. Por ejemplo, los portadores del grupo sanguíneo A elaboran anticuerpos contra B, y a la inversa; un niño AB que es hijo de padre A y madre B heredará la capacidad de generar los anticuerpos anti-A y anti-B, pero **no** lo hará: será tolerante a A y a B.

Dentro del sistema linfoideo, las respuestas inmunes están protegidas contra la propia autorreactividad a diferentes niveles. La mitad izquierda de la figura resume los mecanismos principales de la respuesta adaptativa descriptos en los capítulos 18 y 20, mientras que en el panel central se mencionan los mecanismos de protección contra la autorreactividad. En un principio se postuló que la eliminación de los clones autorreactivos era la base de la falta de respuesta contra lo propio. Actualmente, se acepta que hay otros mecanismos regulatorios y que la falla de alguno de ellos conduce a la autodestrucción. En determinadas circunstancias (figura, extrema derecha) estos mecanismos de protección pueden ser disparados por materiales no propios normalmente antigénicos, caso en el cual son tratados como propios, en un estado conocido como tolerancia, que puede no ser deseado ante los patógenos, pero es muy bienvenido en los trasplantes de órganos.Se resalta que la tolerancia es, por definición, antígeno-específica, y muy distinta de los mecanismos no específicos de falta de respuesta por daño del sistema inmune como un todo (capítulo 38). En el pasado, se asociaba tolerancia con la eliminación clonal, que no siempre es fácil de probar. Esta tolerancia puede ser central (a nivel de los órganos linfáticos primarios) o periférica (a nivel de los secundarios).

SALVAGUARDAS CONTRA LA AUTORREACTIVIDAD

Presentación antigénica: las células presentadoras expresan moléculas de clase II y se unen a péptidos propios, pero sólo activarán a LT si también expresan moléculas coestimulatorias como B7 y/o segregan citoquinas como IL-1. Por otro lado, el LT puede recibir una señal "negativa" y no responder.

Eliminación clonal: corresponde a la teoría de la selección clonal de Burnet (1959), que predecía que los LT eran individualmente restringidos en su reconocimiento del antígeno y que aquellos que reconocían a los antígenos propios eran eliminados tempranamente en los órganos linfáticos primarios. Esto les pasa a los LT en el timo (véase capítulo 10) y a los LB (no a todos) en la médula ósea. La afinidad por el antígeno es posiblemente el factor decisivo (cuanto más afinidad, más deleción).

Receptores de los LB (inmunoglobulinas): pueden ser ocupados por los antígenos de una manera que no activen a la célula. Los LB fetales pueden desprenderse de sus Ig y no reemplazarlas, lo cual es una forma de eliminación clonal. Se señala que los LB pueden unirse a antígenos propios (por ejemplo: tiroglobulina) en ausencia de enfermedad. Son más proclives a cambiar la especificidad por la mutación somática de sus genes V, por lo cual necesitan tolerancia central y periférica.

Receptores del LT: en ocasiones suelen perder su función activadora en presencia del antígeno específico en forma soluble. Si son cultivados en ausencia del suero propio, pueden transformarse en autorreactivos o autoagresivos, lo cual sugerirá que en el suero podría haber un factor bloqueador o inhibidor de esa autorreactividad. El mismo mecanismo se halló en el ratón mosaico artificial, donde teóricamente las células podrían destruirse entre sí y coexisten pacíficamente. Algunos superantígenos como la enterotoxina estafilocócica puede eliminar a los LT que porten un particular receptor V-beta.

Células supresoras: se propone la existencia de LT que reconocen e inhiben a LT autorreactivos. Por otro lado, si la autorreactividad fue inducida artificialmente (véase capítulo 36), los LT pueden desarrollarse para suprimirla y volver a la normalidad.

Redes idiotipo-antiidiotipo: al igual que las células supresoras, éstas redes infinitas de anticuerpos (véase capítulo 22) son halladas en animales con autoinmunidad, en un intento por corregirla, pero su papel en los individuos normales se discute.

INDUCCION DE NO RESPUESTA HACIA LO NO PROPIO (TOLERANCIA)

Antígeno soluble: es generalmente poco inmunogénico y más "tolerogénico" porque la célula presentadora de antígenos no lo presenta y quizá porque puede bloquear a los receptores T.

Administración fetal o neonatal: para los antígenos fue el primer método en inducir tolerancia. Posiblemente actúa como eliminador clonal, deficiente presentación antigénica por inmadurez de la CPA y tolerogénesis de los LB por reemplazo inadecuado de receptores Ig. La alfa-fetoproteína del suero fetal puede inhibir a LT autorreactivos.

Vía oral: los antígenos absorbidos a través del intestino son "vistos" por los macrófagos hepáticos, los cuales remueven las partes inmunogénicas y dejan las tolerogénicas. Además, la CPA del intestino está especializada para inducir tolerancia al prevenir reacciones inmunes contra los alimentos ingeridos (proteínas heterólogas).

APC: todo lo que reduzca la función de la célula presentadora del antígeno, como la administración de anticuerpos contra las moléculas del CMH, tenderá a reducir la inmunogenicidad y favorecer la tolerancia. Cuando ésta es inducida por anticuerpos, se llama facilitación, pues posibilita el crecimiento de tumores, la sobrevida de los trasplantes, etc. Los anticuerpos contra el CMH explicarán por qué las transfusiones de sangre protegen la sobrevida de los trasplantes de rinón. Los anticuerpos contra CD4 inducirían tolerancia de LT hacia antígenos administrados al mismo tiempo.

Altas dosis: del antígeno son tolerogénicas, aunque a veces dosis bajas y repetidas inducen tolerancia a LT; como regla, la tolerancia de LT es más fácil de inducir y dura mucho más que la provocada en LB.

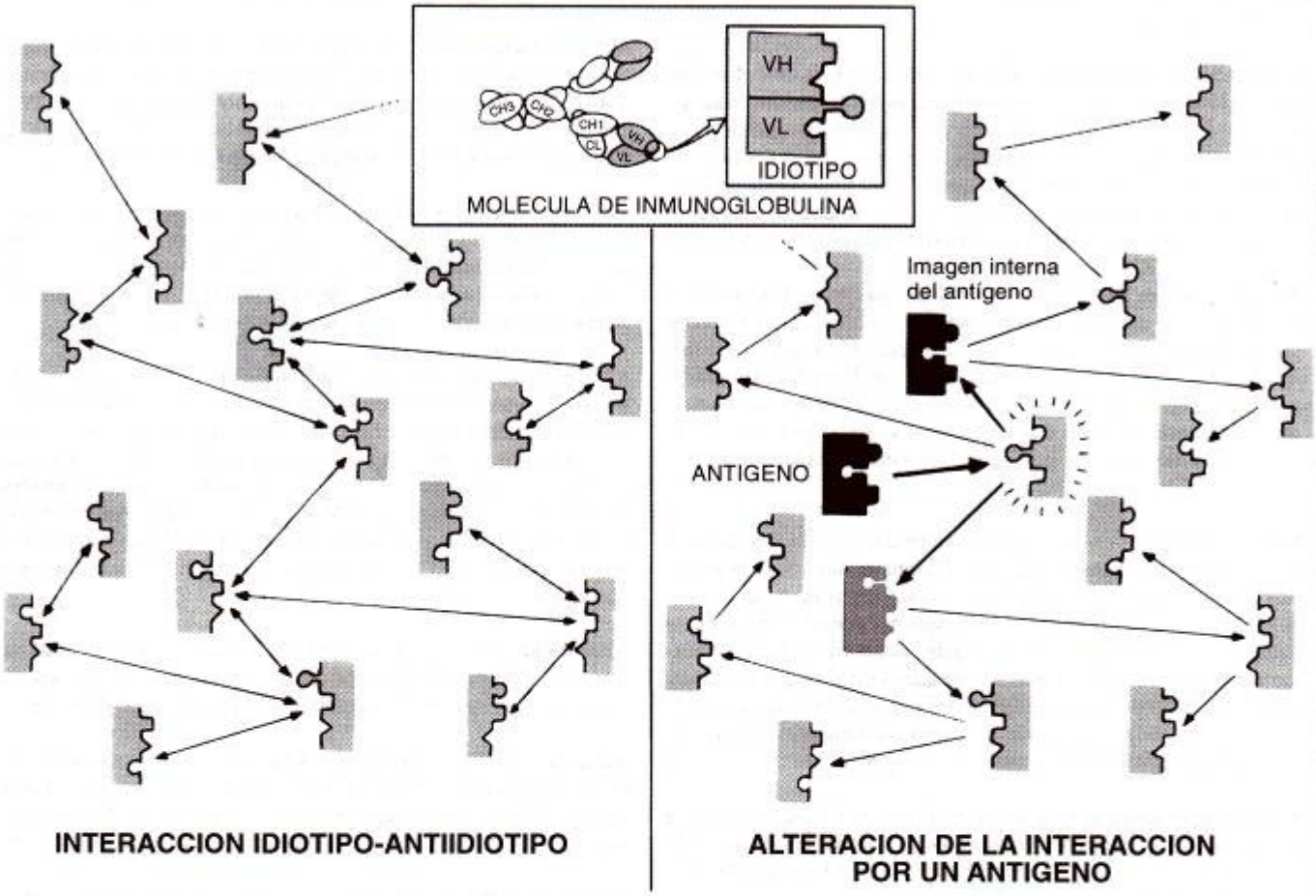
Antígeno suicida: es aquel unido a fármacos tóxicos, radioisótopos, etc., que al unirse a LT y/o LB específicos los mata sin dañar a otros linfocitos. El mismo concepto se empleó para matar células tumorales por unión de anticuerpos específicos con toxinas (véase capítulo 31).

Complejos antígeno-anticuerpo: a veces producen tolerancia por bloqueo de receptores. Sin embargo, son muy inmunogénicos en relación con el tamaño y la proporción de sus componentes.

Carriers o transportadores no inmunogénicos: se pueden unir a materiales propios o no degradables (por ejemplo, D-aminoácidos) y dar tolerancia con haptenos, que unidos a transportadores normales serían antigénicos. Este mecanismo trata de aprovecharse en la alergia atópica para cambiar la respuesta de IgE a IgG.

Anticuerpos antiidiotipicos: fueron utilizados en autoinmunidad y trasplantes de órganos. Desgraciadamente, la implementación práctica no es sencilla, ya que la evitación de un antígeno o de un idiotipo conlleva la síntesis de un anticuerpo contra uno u otro, respectivamente, ya que en la red de Jerne esta sucesión indefinida de moléculas no puede ser detenida tan fácilmente. La selección de los determinantes antigénicos es crítica y compleja (véase capítulo 22).

22. **Idiotipos, antiidiotipos y sus redes**



Si consideramos el enorme número de posibles sitios de reconocimiento al aunar receptores T e inmunoglobulinas del B, no sería inconcebible que alguno de estos receptores pudiera reconocer a otro. Este concepto teórico, ilustrado en la figura, tuvo comprobación. En este ejemplo se habla de una de esas moléculas como el **idiotipo** y de su "reconocedor" como el **antiidiotipo**. En la figura se muestran los determinantes idiotípicos en una molécula de Ig.

Esto posee consecuencias inesperadas; es un claro ejemplo de **autoinmunidad**, ¡lo cual dogmáticamente se considera imposible! Por otro lado, se podría pensar qué efecto sobre la célula tendría la interacción idiotipo-antiidiotipo al reconocerse en la membrana celular. La idea clásica de antígeno y anticuerpo como dos entidades separadas y opuestas se pone en discusión, ya que, en estas circunstancias, el anticuerpo se va a comportar ulteriormente como un antígeno para una nueva molécula de anticuerpo, y así sucesivamente. Por fin, se arriba a la conclusión de que cualquier antígeno extraño debería tener un receptor cuyas estructuras espaciales fueran complementarias, constituyéndose así una "imagen interna del antígeno". En otras palabras, todas las imágenes del exterior serán representadas en el interior. Apreciado de esta forma, nada sería realmente extraño para el organismo, en relación con los antígenos provenientes de las bacterias, hongos, parásitos y virus, y una maraña de redes interconectadas entre sí perpetuarían esa información, vital para la supervivencia (parte izquierda de la figura).

La llegada de un nuevo antígeno perturbaría esta red con la producción de cantidades incrementadas de anticuerpos, dando lugar a una variedad de idiotipos y antiidiotipos, unos pocos (en negro) con estrechas reproducciones del antígeno original (parte derecha de la figura).

Este mecanismo descripto en 1974 por Jerne modificó sustancialmente la moderna inmunología e hizo posible comprender la regulación de la respuesta inmune, el análisis y tratamiento de la autoinmunidad y el desarrollo de vacunas.

EVIDENCIAS A FAVOR DE LAS REDES

1. La inyección de un único tipo de anticuerpo (por ejemplo: monoclonal) puede inducir la formación de anticuerpos antiidiotipos (anti-Ids) en el suero, detectables por su unión exquisita al anticuerpo que le dio origen (Id).

2. Algunos anti-Ids pueden inhibir la unión entre el Id y su antígeno inductor, lo cual demuestra que están dirigidos contra el actual sitio de unión para el antígeno.

3. En un modelo animal de respuesta inmune, la inyección de un anti-Id contra uno de los Ids de la respuesta puede inhibir la ulterior producción de Id (véase ítem 9).

4. Durante las últimas fases de la respuesta por anticuerpos, anti-Ids especiales pueden aparecer espontáneamente en el momento en que sus correspondientes Ids declinan (teoría del homúnculo o de las oleadas de Ids-anti-Ids).

ALGUNOS PROBLEMAS

5. Los experimentos sugieren que las redes no son infinitas, pero que consisten en pequeños grupos de Ids interconectados. Es posible que algunos LB estén conectados a través de estas redes Id-anti-Id a antigenos propios, mientras que otros lo estarían a antígenos no propios.

6. Algunos anti-Ids reconocen a los Ids por fuera del sitio de combinación con el antígeno y no inhiben esta unión. Esos Ids pueden también ser hallados en otras moléculas de Ig con una diferente especificidad para el antígeno. La regulación por estos anti-Ids sería Id-específica, pero no antígeno específica, y no tendría gran valor en el control de la respuesta inmune actual.

7. Por otro lado, esos Ids inducidos por un antígeno (por ejemplo, infección bacteriana) podrían, a través de una red de Igs o de TCRs, llevar a la formación de otras Igs portadoras del Id, pero con especificidad para otro antígeno. Se sugiere así la génesis de la autoinmunidad por esta vía (véase capítulo 36).

8. La relación entre Ids y anti-Ids es similar a la que existe entre una hormona y su receptor. Así, el anticuerpo contra una hormona (por ejemplo, insulina) puede semejarse al receptor e inducir anticuerpos contra éste ¡y componer una doble dosis de autoagresión!

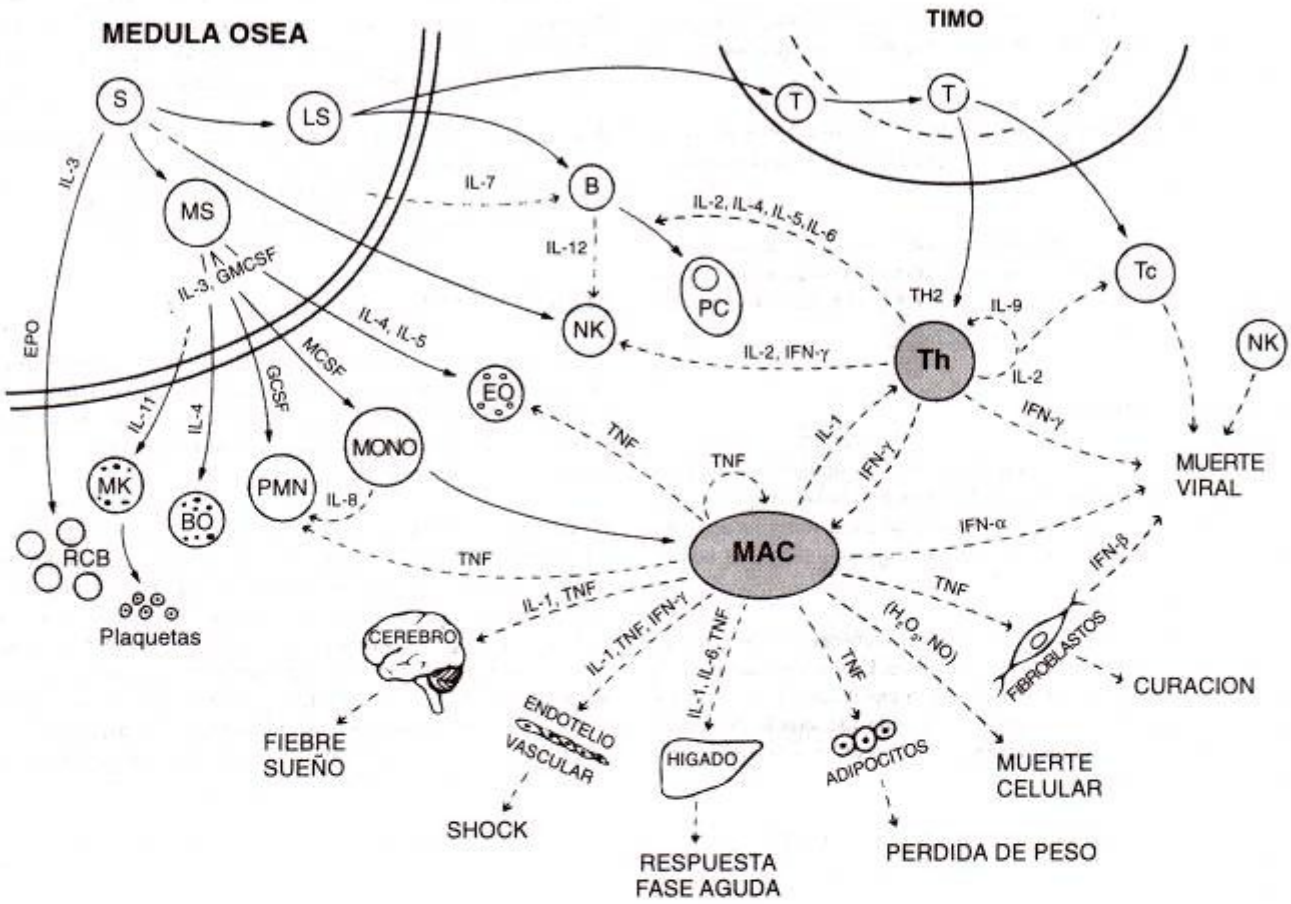
9. En experiencias sobre la regulación de la respuesta inmune, la inyeccion de un anti-Id puede aumentar o inhibir al Id correspondiente. Las razones no son claras, pero diferencias en las clases y subclases de Ig y las formas de administración podrían ser trascendentes.

APLICACIONES UTILES

10. Si la inhibición en la producción de Ids por la inyección de anti-Ids se pudiera implementar certeramente, sería una manera interesante de tratar las autoinmunidades y las alergias. La inhibición en la producción de anti-DNA y de aquellos autoanticuerpos que presentan ciertos Ids sería promisoria en el LES.

11. La aplicación más interesante y atrayente de la teoría de la red concierne al concepto de "imagen interna del antígeno" (anti-Ids) derivado de agentes infecciosos, ya que con ellos se podrían preparar vacunas útiles aunque su obtención fuera muy laboriosa. Un procedimiento complejo involucraría la síntesis de Ids monoclonales y luego anti-Ids también monoclonales, que tendrían de tal modo la imagen interna del antígeno; sería ventajoso para los carbohidratos porque no necesitarían tener la misma estructura, aunque sí la misma forma; para las proteínas, estas vacunas anti-Ids serían antígenos T-dependientes que inducirían memoria, al revés que los carbohidratos.

23. La red de las citoquinas



En los capítulos 14,18 y 20 se hizo referencia a pequeñas moléculas no específicas para el antígeno, que son proteínas y que las células utilizan para influir a otras, tales como los factores estimuladores de colonias y las interleuquinas. Otras como los interferones y el factor de necrosis tumoral se describirán en los capítulos 26 y 31. Originalmente definidas como monoquinas o linfoquinas, de acuerdo con la célula de origen, en la actualidad se agrupan bajo la denominación común de **citoquinas**.

En un principio pareció que cada una de estas moléculas servía a un propósito peculiar (por ejemplo: diferenciación del LB, inhibición viral, etc.), pero ahora, que por lo menos 20 de ellas fueron clonadas y estudiadas en su forma pura, se concluye que poseen actividades distintas y no relacionadas, aunque pueden actuar en forma antagónica y/o sinérgica, y conducir a efectos benéficos así como perjudiciales, en el curso de la respuesta imnune a diferentes enfermedades. Las citoquinas ejercen su acción a través de **receptores** para ellas, muchos de los cuales fueron identificados y clonados. En la figura se simplifican los mecanismos de las citoquinas ilustrando con líneas llenas las relaciones de linajes y de diferenciación, mientras que las líneas punteadas señalan su influencia sobre células y tejidos.

INTERLEUQUINAS

IL-1 (17,5 kD): llamada antiguamente factor activador de los linfocitos o pirógeno endógeno, despliega sus funciones con el factor de necrosis tumoral. Existe en dos formas, alfa y beta.

IL-2 (15,5 kD): llamada originariamente factor de crecimiento de los LT, puede estimular a muchas células, inclusive a la que la sintetiza por un receptor de dos cadenas (CD25).

IL-3 (15 kD): o multi-CSF porque estimula el crecimiento de los precursores de muchas células derivadas de la médula ósea, probablemente como un elemento regulador adicional.

IL-4 (20 kD): en un principio el factor de crecimiento 1 para los LB derivado de los LT helper, trascendente en la respuesta humoral, es considerado patognomónico del grupo Th2.

IL-5 (45 kD): es otra citoquina Th2 para el crecimiento LB y la maduración de eosinófilos.

IL-6 (26 kD): de origen macrofágico con múltiples acciones, diferencia al LB para segregar anticuerpos y se comporta como importante mediador de la respuesta inflamatoria de fase aguda.

IL-7 (25 kD): elaborada por células de la estroma tímica y de la médula ósea, facilita el crecimiento temprano de los LT y LB.

IL-8 (8,5 kD): integra el grupo actual de las quimioquinas de bajo peso molecular, descripta en un principio, con toda justeza, como factor derivado de los macrófagos quimiotáctico para los neutrófilos.

IL-9 (40 kD): factor autocrino para el crecimiento LT.

IL-10 (40 kD): producida por los LTCD4-TH2, se comporta como una citoquina inhibidora de las respuesta Th1; es casi un "antiinterferón fisiológico".

IL-11 (23 kD): producida en la médula ósea, con efectos sobre las stem-cells, la producción plaquetaria y muchas respuestas inflamatorias.

IL-12 (70 kD): derivada de los LB, estimula las funciones de los LT y de los NK.

IL-13 (12 kD): como la IL-4 es un producto Th2 que puede inhibir las respuestas macrofágicas.

INTERFERONES

IFN-alfa (20 kD): originariamente interferón derivado de los leucocitos; es el principal inductor de proteínas antivirales; se conocen 20 subtipos.

IFN-beta (20 kD): en un principio conocido como interferón derivado de los fibroblastos. Como el alfa es resistente a los ácidos y utilizan el mismo receptor.

IFN-gamma (45 kD): es una molécula diferente a las alfa y beta, se presenta como dimérico y es elaborado por los linfocitos; tiene numerosas acciones inmunológicas y no inmunológicas. Es ácido sensible, es sinónimo del interferón inmune o de tipo II, con gran actividad sobre el macrófago (Th1). Los IFN son las citoquinas más específicas de especie.

FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS

GM-CSF (18-24 kD): elaborado por distintas células, estimulan a los precursores de los macrófagos y granulocitos a incrementar su proliferación y sus funciones.

G-CSF (19-22 kD): continúan la maduración de los granulocitos y se comprobó su utilidad terapéutica al mejorar los valores de neutrófilos periféricos en seres humanos (por ejemplo: radiación).

M-CSF (40-90 kD poliméricos): estimula el desarrollo y la función de monocitos y macrófagos.

EPO (36 kD) o eritropoyetina: se comporta como una citoquina de origen renal que regula la eritropoyesis.

FACTORES DE NECROSIS TUMORAL

TNF alfa (17 kD trimérico): bautizado así por su capacidad para reducir tumores al modificar su soporte vascular. Tiene grandes efectos proinflamatorios y en exceso es responsable del shock vascular.

TNF beta (17 kD): conocido como linfotoxina, es elaborado por los linfocitos en lugar de los macrófagos como el anterior. Codifican en el CMH y utilizan receptores parecidos.

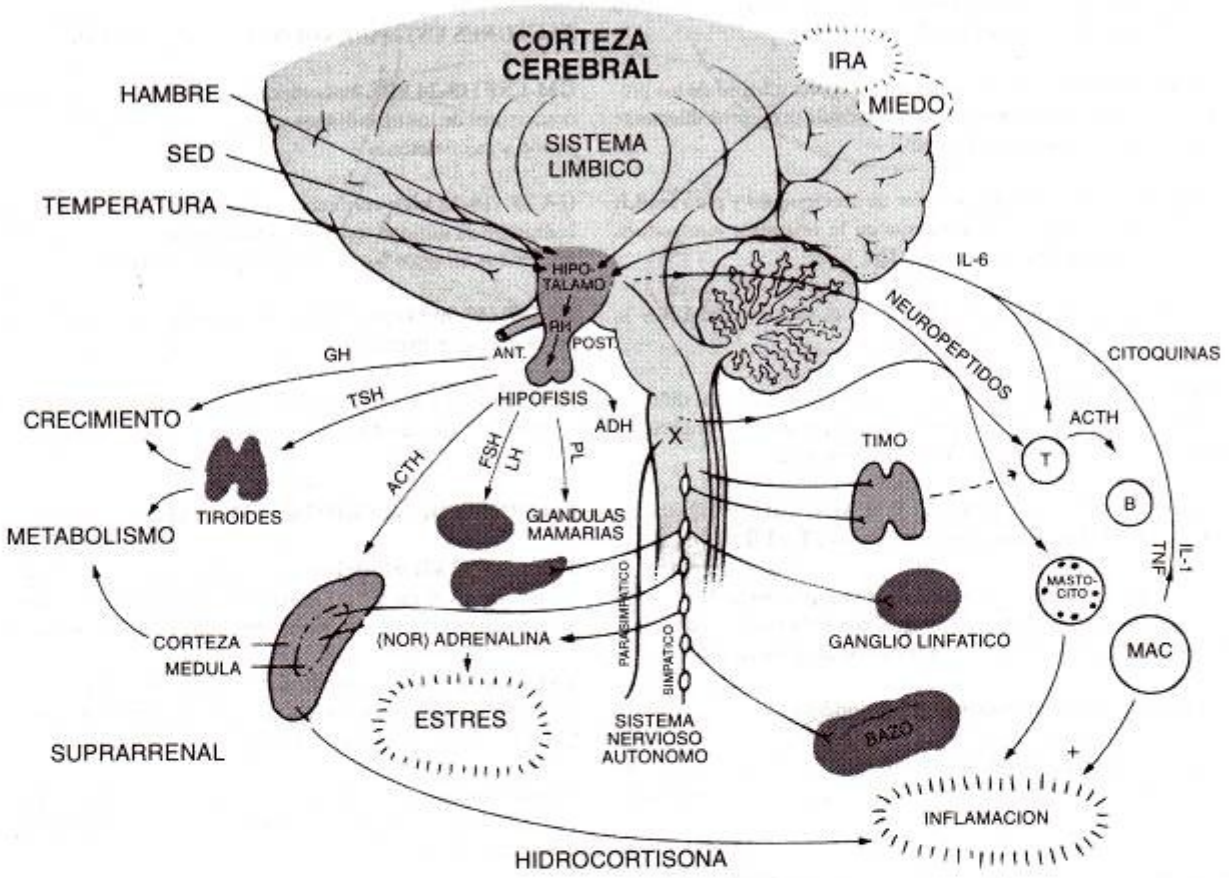
Quimioquinas: además de IL-8, se agregan MIP, MCP, MCAF, GRO y RANTES, que promueven la taxis de neutrófilos, monocitos y LT al foco inflamatorio.

OTRAS CITOQUINAS

TGF beta (25 kD): o factor transformador de crecimiento beta, que induce el crecimiento no adherente de fibroblastos, con la propiedad adicional de inhibir notablemente a IL-2 y a TNF.

El factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento de los nervios o neuronal y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas tienen efectos sobre la reparación de la piel y del hueso, y se comportan como las citoquinas, cuyo espectro general de actividad se equipara al de las clásicas hormonas de secreción interna y a los factores de crecimiento o de inhibición. En la actualidad suscitan la atención de los inmunólogos y abren nuevas vías de investigación y de integración de sistemas y aparatos del organismo humano.

24. Inmunidad, hormonas y sistema nervioso (neuroendocrinoinmunología)



El lenguaje de la inmunología, realzando la memoria, la tolerancia y el ser o no ser, se asemeja al de la neurología; ciertamente el sistema inmune fue definido como el cerebro "móvil". Asimismo, el empleo por el sistema inmune de moléculas "mensajeras" solubles (véase capítulo 23) imita a las hormonas de secreción interna, a su vez unidas al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. Esto llevó a considerar a los tres sistemas como una red integrada, que justifica el apelativo de neuroendocrinoinmunología o, para los más osados, de psiconeuroendocrinoinmunología.

No obstante la prudencia que se tendrá en el análisis de estas asociaciones y sin dejarse llevar por la novedad y la fascinación de la biología molecular, existen pruebas de que el estrés crónico y la viudez disminuyen transitoriamente el nivel de LT circulantes. Lo mismo se obtiene por hipnosis, y según otros autores, por condicionamiento pavloviano. Los órganos linfáticos reciben inervación simpática y parasimpática además de fibras peptidérgicas del sistema NANC. El timo embrionario se forma a partir de esbozos que dan origen al cerebro, y ambos expresan antígenos comunes como el theta. Los LT segregan citoquinas y hormonas (figura, abajo a la derecha) con efectos sobre el sistema nervioso (capítulo 23). Actualmente, las opiniones están divididas en posiciones extremas; las "integradoras" de la nueva era y las que consideran los hallazgos como triviales. Quizás en un punto medio más prudente estará la verdad, donde se aunarán los dos sistemas de intercambio informativo para mantener la homeostasis y la regulación autonómica.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Corteza: la capa más externa del cerebro que controla las sensaciones conscientes, el lenguaje, el pensamiento y la memoria.

Sistema límbico: zona intermedia responsable de los aspectos emocionales de la conducta humana.

Hipotálamo: la parte más interna del sistema límbico, que regula no solo el comportamiento y el humor, sino también funciones físicas vitales como el apetito, la sed y la temperatura. Está conectado con la corteza, el tronco cerebral y el sistema endocrino.

Hipófisis (glándula pituitaria): conductora de la "orquesta endocrina", que con el tamaño de una haba se divide en anterior y posterior y segrega varias hormonas de gran importancia.

RH: liberadores hormonales específicos elaborados por el hipotálamo que inducen a la hipófisis a liberar sus propias hormonas (por ejemplo: TRH, TSH).

Neuropéptidos: pequeñas moléculas para la transmisión de señales en el sistema nervioso central. El hipotálamo produce una que causa dolor (sustancia P) y otras que lo inhiben (endorfinas o encefalinas).

SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO

Los nervios **simpáticos** segregan noradrenalina (epinefrina), que estimula funciones vitales propias de una situación de alarma (taquicardia, aumento de la presión sanguínea, hiperglucemia, etc.). Los **parasimpáticos** (vago o neumogástrico o X^{e} par) liberan acetilcolina, que promueve reacciones más pacíficas (bradicardia, sueño). Ambos regulan actividades viscerales. La actividad masiva del simpático y de la médula suprarrenal es producida por ataques de furia y violencia; la estimulación crónica o sostenida en el tiempo lleva al **estrés** (Hans Selye).

SISTEMA ENDOCRINO

Médula suprarrenal: es la parte más interna de la glándula suprarrenal que, al ser estimulada por los nervios simpáticos, libera **adrenalina** con efectos similares a los de la noradrenalina, pero más prolongados.

Corteza suprarrenal: es la parte más externa de la glándula, que estimulada por la ACTH de la hipófisis anterior, segrega aldosterona, hidrocortisona (cortisol) y otras hormonas que regulan el equilibrio sodio/agua y los metabolismos proteico e hidrocarbonado. La hidrocortisona y sus derivados sintéticos poseen poderosas acciones antiinflamatorias.

Tiroides: es estimulada por la tirotrofina (TSH) de la hipófisis anterior a liberar T3 (triiodotironina) y T4 (tiroxina) que regulan importantes aspectos del metabolismo general.

Hormona del crecimiento (GH): regula el tamaño de los huesos y de los tejidos blandos.

Gónadas: dos hormonas de la hipófisis anterior, la FSH o foliculoestimulante y la LH o luteinizante, regulan el crecimiento de los testículos y ovarios, la pubertad y la liberación de hormonas sexuales. Estos cambios están bajo la influencia del hipotálamo por noxas psíquicas y climáticas en hombres y animales.

Hipófisis posterior: produce la hormona antidiurética (ADH), que retiene agua por los riñones en respuesta a receptores osmóticos del hipotálamo.

El **páncreas** y las **paratiroides** funcionan con cierta autonomía en la regulación de la glucemia y del calcio, aunque el primero recibe señales del sistema autónomo.

SISTEMA INMUNE

En la figura se sintetizan sólo las relaciones entre los sistemas, ya que a lo largo del libro se exponen los aspectos relacionados exclusivamente con el sistema inmune.

Citoquinas: IL-1, TNF e IFN producen fiebre por acción central; altas dosis de varias de ellas causan malestar general y sueño; IL-2 e IL-6 se hallan en el cerebro; TNF e IL-1 inducen secreción de la ACTH por vía hipotálamo-hipófisis.

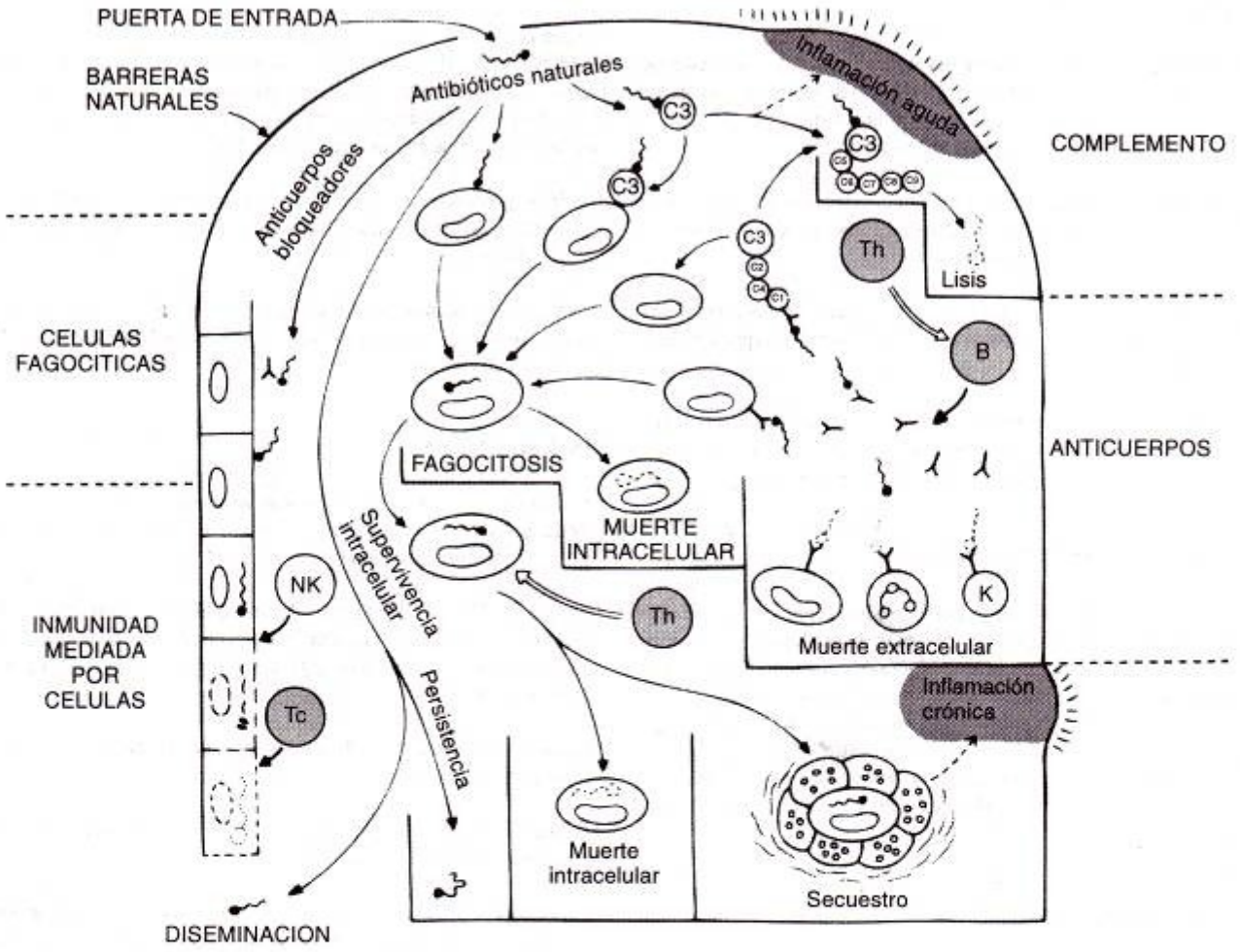
Organos linfáticos: desde la médula espinal, los nervios simpáticos terminan en el timo y en los ganglios linfáticos.

Linfocitos: tienen receptores para endorfinas, encefalinas y sustancia P; segregan endorfinas y ACTH.

Respuestas inmunes: son inhibidas por la hidrocortisona, las hormonas sexuales, el estrés intenso y sostenido; las pruebas cutáneas inmediatas y tardías son bloqueadas por la hipnosis.

Autoinmunidad: muchas enfermedades autoinmunes (véase capítulo 36) afectan a órganos endocrinos (tiroides). Los autoanticuerpos pueden imitar a la TSH en su efecto estimulador y aun ser bloqueadores de la función.

25. Inmunidad antimicrobiana: un esquema general



A esta altura, el lector apreciará que el sistema inmune es muy eficiente para reconocer sustancias **extrañas** por su forma, pero no puede saber si es **peligroso** o no. No obstante, funciona bien para controlar a los patógenos, aunque se pueden producir violentas reacciones contra elementos exógenos no patogénicos como los pólenes (véase capítulo 33).

Un microorganismo parásito que atraviese la barrera de la piel o de las mucosas (figura, arriba) deberá correr los riesgos de enfrentar a cuatro sistemas de reconocimiento: complemento (arriba a la derecha), **células fagocíticas** (centro), **anticuerpos** (derecha) y células **inmunocompetentes** (abajo), que interactúan para desarrollar su función. Los anticuerpos y las células inmunocompetentes requieren un tiempo de preparación "estratégica" para actuar, mientras que el complemento y los fagocitos están siempre listos y actúan en minutos. También colaboran elementos **naturales**, como la lisozima, los interferones y la IgA, en forma más o menos inespecífica como lo harían los **antibióticos**.

Generalmente, el complemento y los anticuerpos son más activos contra patógenos libres en el suero o tejidos, en tanto que las células inmunocompetentes son necesarias para los que se refugian en células humanas. En fin, la respuesta eficiente también dependerá de la conducta del patógeno, es decir, de sus mecanismos de evasión, de resistencia, de mimetización y de inhibición de la respuesta del huésped, tal como se ilustra en los cinco capítulos que siguen.

Entrada: muchos patógenos penetran en el organismo a través de heridas o picaduras, pero otros viven en la piel, en el intestino y en el árbol respiratorio. Todos están fuera del cuerpo.

Barreras: la piel y las mucosas están protegidas por el pH ácido, enzimas, mucus y otros antimicrobianos como la IgA.

Antibióticos naturales: la **lisozima** (véase capítulo 27) macrofágica y los **interferones** (véase capítulos 23 y 26) leucocitario y fibroblástico son responsables de la inmunidad innata. Esta protección está restringida por la necesidad de no dañar a los tejidos propios.

C3: el complemento es activado directamente por la vía alternativa por varios patógenos, lo cual lleva a su lisis o fagocitosis. El mismo efecto se logrará por la vía clásica si hay anticuerpos específicos (véase capítulo 5).

Th: LT helper o colaborador en la síntesis de anticuerpos en la cooperación LT-LB. Los virus, bacterias, protozoos y helmintos poseen determinantes muy antigénicos, aunque algunos son T-independientes. También participan en la hipersensibilidad retardada y elaboran citoquinas que activan macrófagos y atraen eosinófilos y otros LT. Son atacados y destruidos por el HIV por medio de su CD4, que obra como receptor viral (véase capítulos 20, 23 y 40).

B: generan plasmocitos elaboradores de anticuerpos específicos antipatógenos de valor protector en la mayoría de los casos. Primero IgM y luego IgG ilustran la respuesta inmune. En las mucosas es más eficiente la IgA dimérica o secretoria. La IgM de la sangre del cordón umbilical es signo de infección fetal.

Bloqueantes: los patógenos o sus toxinas (por ejemplo, la tetánica) necesitan penetrar en la célula para ejercer su actividad; muchos anticuerpos bloquean este efecto por unión a sus sitios de combinación. La IgA bloquea virus intestinales de esta forma.

Fagocitosis: por macrófagos y por PMN es el destino final de la mayoría de los patógenos; se incrementa notablemente por la acción del C3 y de los anticuerpos (receptores Fc) por un proceso llamado "opsonización" (véase capítulo 8).

Muerte intracelular: una vez fagocitado el patógeno, las enzimas lisosomales degradan y matan al intruso; a veces, la activación de los macrófagos por los LT (IFN gamma) es necesaria.

Muerte extracelular: los monocitos, PMN y células K pueden destruir a los patógenos cubiertos con anticuerpos sin fagocitarlos (ADCC), como se demostró *in vitro*, pero discute su existencia *in vivo*.

NK: las células killer (asesinas) naturales matan células infectadas por virus rápidamente sin la especificidad de los LTCD8.

Supervivencia intracelular: algunos protozoos, bacterias y virus se cobijan dentro de células del organismo y de los macrófagos para eludir a los mecanismos agresivos del huésped. Los anticuerpos tienen limitado valor, y sólo las células inmunocompetentes pueden atacarlos, a veces a costa del daño tisular.

Tc: LTCD8 o citotóxico, especializado para matar células parasitadas por virus y también células alogeneicas trasplantadas (véase capítulo 20).

Th: célula helper de hipersensibilidad retardada por medio de las citoquinas que secreta, atrae y activa a monocitos, eosinofilos, etc. (véase capítulos 20 y 23). El papel fundamental de las células T helper en las infecciones se pone de manifiesto por los graves efectos de su destrucción, por ejemplo, en el SIDA (véase capítulo 20).

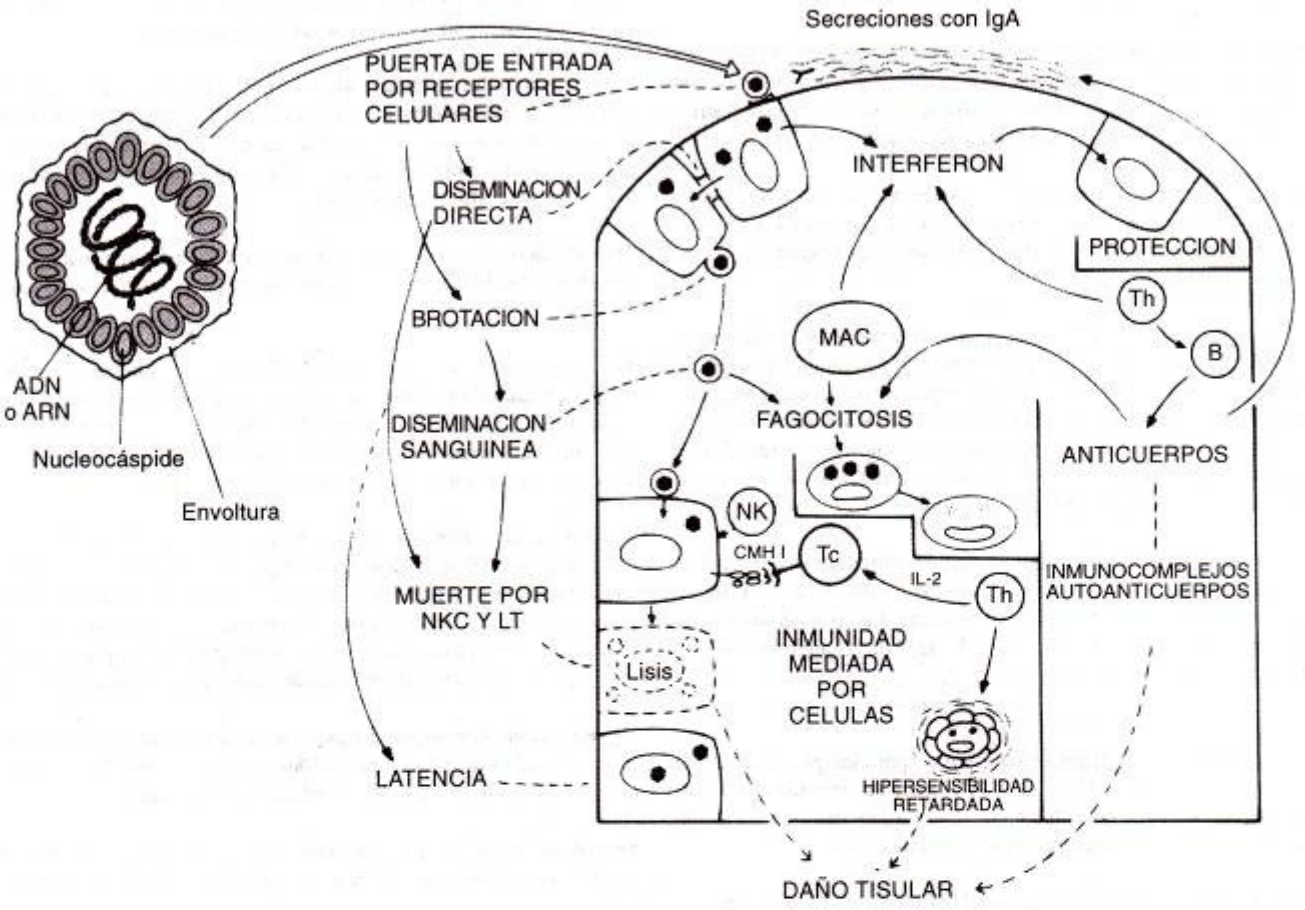
Secuestro: hay patógenos que no pueden ser matados (por ejemplo, micobacterias) o degradados (por ejemplo, paredes del estreptococo) y entonces son aislados mediante una reacción inflamatoria, constituida esencialmente por macrófagos, células gigantes y epitelioides con linfocitos periféricos, a la que se denomina granuloma, que encapsula al patógeno y que con el tiempo puede calcificarse (véase capítulo 20).

Diseminación: algunos patógenos pasan de un huésped a otro por medio de las gotas de Plüge de los estornudos, tos, secreciones, heces o picaduras de insectos, propagando la infección (epidemia).

Persistencia: muchos parásitos elaboran sus propios mecanismos de evasión de la respuesta inmune y se mantienen así indefinidamente.

Inflamaclón: aunque algunos patógenos causan daño tisular directamente (por ejemplo: virus citopáticos y toxinas del estafilococo), también es cierto que mucho del daño es causado por el huésped (véase capítulos 6 y 35). El dilema reside en eliminar a toda costa al patógeno sin que importe la magnitud del daño tisular o bien dejarlo vivir en forma controlada reduciendo la agresión tisular. Con el correr del tiempo, en un individuo inmunocompetente se arriba a un equilibrio racional para los dos (parasitismo, comensalismo y mutualismo). En un paciente no competente inmunológicamente, el final es muy distinto.

26. Inmunidad antiviral



Los virus se diferencian de los otros patógenos en que son partículas subcelulares muy pequeñas (véase capítulo 42), sin pared celular ni vías metabólicas independientes, lo cual los transforma en parásitos intracelulares obligados, sin capacidad para replicarse en el medio ambiente. Es decir, que su única posibilidad de **replicarse** es **dentro** de la **célula**, lo cual puede conducir (o no) a la muerte celular.

En la figura, los virus se grafican como hexágonos, aunque poseen diferentes formas y tamaños.

Para una rápida protección, el **interferón** (figura, arriba) desempeña el mismo papel de antibiótico natural que la lisozima en la infección bacteriana, sólo que el mecanismo es diferente y más complejo. Los anticuerpos (figura, derecha) son importantes en la prevención de la entrada y la diseminación sanguínea (viremia) de algunos virus, pero la capacidad de algunos de ellos de diseminarse de célula a célula (figura, izquierda) hace recaer el peso de la respuesta adaptativa a los LT citotóxicos, que se especializan en el reconocimiento de moléculas de clase I modificadas. Las NKC actúan más rápidamente que los LTCD8, ya que no tienen que reconocer moléculas del CMH en las células infectadas.

Los macrófagos ejercen varios papeles: por la fagocitosis y por la secreción de interferón. El sistema formador de anticuerpos puede responder con la producción de autoanticuerpos (contra elementos propios) y participar así en la génesis de la autoinmunidad (véase capítulo 36).

Obsérvese que el daño tisular puede depender del propio virus (acción citopatogénica) y de la respuesta inmune contra él.

Ningún parásito que dañe seriamente a su huésped o que lo mate asegura su supervivencia, de manera que la adaptación, que puede ser muy rápida con los virus, conduce en la dirección de atenuar la virulencia. Por otro lado, las infecciones que están bien adaptadas a huésped animal pueden ser altamente virulentas para los hombres: la rabia (perros) y el virus Marburg (monos) son ejemplos de estas zoonosis.

Receptores: todos los virus necesitan interactuar con receptores específicos de la membrana celular, cuya naturaleza es conocida en pocos casos (por ejemplo: CD21 o CR2 para Epstein-Barr; receptor acetilcolínico en neuronas para la rabia).

Interferón: es un grupo de proteínas (véase capítulo 23) producidas en respuesta a la infección viral y también a los LPS bacterianos, que estimulan a las células a formar una proteína que bloquea la transcripción del RNAm y protegen de tal modo de la infección. Puede ser generado por células no linfoideas (tipo alfa por macrófagos y tipo beta por fibroblastos) y linfoideas (LT tipo gamma). Tiene efectos sobre las células en mitosis, y es elaborado en grandes cantidades por ingeniería genética para ser aplicado como antiviral y antitumoral.

Tc, NK, CMI (véase capítulos 13, 17 y 20): los LTCD8 aprenden a reconocer a los antígenos del CMH de clase I y responden en asociación con antígenos virales en la membrana celular. Durante el estudio de la inmunidad antiviral en el ratón, se detectó el papel trascendente del CMH en las respuestas T. La activación de los macrófagos, en teoría, es capaz de causar muerte a células infectadas y daño tisular.

En la práctica, no es fácil distinguir las actividades Tc y Th en este tema, aunque se usen LT clonados. Las NKC pueden matar células infectadas con virus sin restricción al CMH.

VIRUS

La actual taxonomía de los virus se basa en su forma, tamaño, tipo de ácido nucleico (ARN o ADN), pasos replicativos, envoltura, diseminación y efecto de la respuesta inmune.

Poxvirus (viruela, vaccinia): ADN, grande, diseminación local, poco efecto de los anticuerpos y de los leucocitos; la célula infectada expresa antígenos que atraen a células inmunocompetentes. La reacción cruzada entre estos dos virus es la base del empleo de vaccinia para proteger contra la viruela (Jenner, 1798, aunque era conocido el hecho en Europa del Este centurias antes). Gracias a esta vacuna se pudo erradicar del globo a la viruela. Algunas deficiencias de LT presentan una incapacidad fatal para controlar a esta enfermedad (y a vaccinia) (capítulo 39).

Herpesvirus (herpes simplex tipos 1 y 2; varicela-zoster; citomegalovirus, Epstein-Barr y tipo 6): ADN, tamaño mediano, producen latencia viral y se reactivan con noxas diversas. El Epstein-Barr causa la mononucleosis infecciosa y el linfoma de Burkitt, y el citomegalovirus es importante en los huéspedes inmunocomprometidos.

Adenovirus: causan infecciones del ojo y de la garganta; ADN, tamaño mediano, numerosos tipos antigénicos, inmunidad poco eficiente, vacunas difíciles de sintetizar.

Myxovirus (ortho y paramyxo: influenza, paperas, sarampión): son grandes, ARN, se diseminan por brotación. El de la influenza es un clásico ejemplo de adsorción a un receptor específico (hemaglutinina) y de variación antigénica, lo cual complica la respuesta adaptativa. Si el virus de las paperas se disemina en los testículos puede iniciar una reacción autoagresiva (esterilidad). El del sarampión infecta a los linfocitos, causa supresión no específica de la respuesta celular y persiste provocando la panencefalitis esclerosante subaguda; su papel en la esclerosis múltiple es discutido.

Rubéola: sarampión alemán, virus ARN, de tamaño mediano, induce una enfermedad febril leve que, sin embargo, puede dañar al feto en los primeros 4 meses de la gestación; su vacuna atenuada da buena inmunidad.

Rabia: ARN, grande, forma de bala, que se disemina por los nervios hacia el sistema nervioso central después de la mordedura de un perro o gato: los anticuerpos pasivos (equino) son útiles.

Arbovirus: pequeños, ARN, tienen vectores artrópodos, mosquitos; causan la fiebre amarilla y se diseminan por la sangre al hígado (ictericia); su vacuna produce inmunidad eficiente.

Enterovirus (polio): muy pequeños (picornavirus), ARN, son detectados por el sistema inmune a la entrada intestinal (IgA secretoria); lisa las células; escasa respuesta celular.

Rinovirus (resfriado común): ARN, pequeño; muchos serotipos dificultan la vacuna.

Hepatitis: puede ser causada, al menos, por 5 virus: A, B, C, D y E. El B es el único ADN, transmisible por sueros, que forma anticuerpos y complejos inmunes, y puede llevar a la cirrosis y al hepatocarcinoma. El tratamiento prolongado con interferón alfa puede disminuir el estado de portador crónico.

Arenavirus (fiebre de Lassa; fiebre hemorrágica argentina): ARN, mediano; parasita a roedores silvestres y enferma al hombre por inhalación; parecida a la zoonosis de Marburg en los monos.

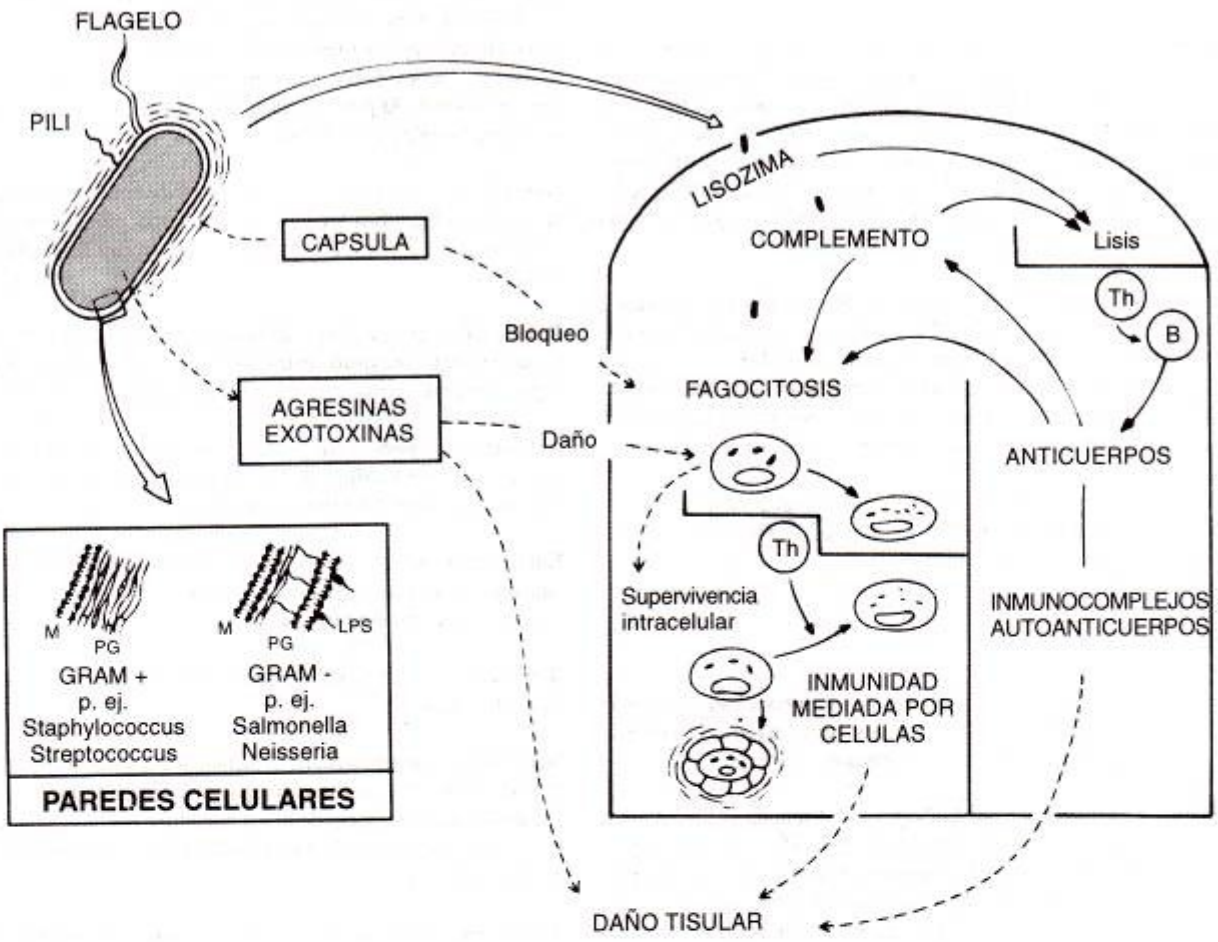
Retrovirus ARN (tumores y SIDA): contienen transcriptasa reversa que les permite insertarse en el ADN celular. Los HLTV I y III o HIV causan grave enfermedad en el hombre; éste último emplea el receptor CD4 para infectar a LT.

Tracoma: no es un virus sino un integrante de las clamidas que agreden gravemente la conjuntiva, donde hay una vigorosa respuesta celular. Intracelular obligado.

Tifus: bacterias del grupo Rickettsia, parásito intracelular obligado, vive en macrófagos y causa fiebres exantemáticas.

Kuru: enfermedad contraída por canibalismo o manipulación de vísceras contaminadas; los priones o proteínas plegadas y polimerizadas causarían daño cerebral sin reacción inflamatoria e inmunológica. Período de incubación muy largo. Enfermedad letal.

27. Inmunidad antibacteriana



Al revés de los virus, las bacterias son microorganismos celulares (procariotas) capaces de desarrollar vida independiente, aunque algunas viven parasitariamente en animales durante toda su vida. En las grandes concentraciones humanas, estos grupos de patógenos (virus y bacterias) son los responsables de la mayoría de enfermedades infecciosas.

El destino habitual de las bacterias es su muerte por **fagocitosis**; sin embargo, pueden eludirla por medio de estructuras como la **cápsula** (antifagocitaria), la **pared celular** (perturba la digestión) y la producción y liberación de exotoxinas (proteínas compuestas por dos subunidades A y B) que dañan a las células del huésped y a los fagocitos. Por suerte, las cápsulas y las toxinas son antigénicas y los anticuerpos producidos contribuyen a anular los efectos deletéreos antedichos. Esta es la base de muchas vacunas antibacterianas (antitetánica, antidiftérica, antineumococo).

En la figura se ilustran estos conceptos de ataque bacteriano y de defensas antibacterianas con líneas cortadas y llenas, respectivamente.

Estas moléculas y estructuras procariotas son muy alejadas y extrañas al hombre, más aún que otros parásitos u hongos eucariotas, lo cual posibilita que el ataque al germen sea más intenso y menos agresivo para el huésped.

La **lisozima** o antibiótico natural humano es un ejemplo de sustancia antibacteriana que no agrede a las células del hombre; lo mismo hace la penicilina. Curiosamente, Sir Alexander Fleming descubrió a ambas sustancias. Al igual que los virus, algunas de las más obstinadas bacterias producen zoonosis y antropozoonosis (por ejemplo, brucelosis) con sobrevida dentro de células del organismo (macrófagos), mientras que otras son responsables de generar intensos fenómenos de hipersensibilidad, dañinos para el organismo (por ejemplo, bacterias), macrófago-linfocitos dependientes (tipo IV de Gell y Coombs), llamados en el pasado "alergia bacteriana".

Pared celular: por fuera de la membrana citoplasmática (M) la bacteria posee una pared compuesta por un peptidoglicano (PG), que es un mucopéptido atacado por la lisozima en sus uniones entre el ácido-N-acetil-murámico y la N-acetil-glucosamina: bacterias grampositivas. Si se adiciona un lipopolisacárido (LPS) o endotoxina como una segunda estructura, tendremos las gramnegativas.

Flagelos: son las estructuras móviles de las bacterias (antígeno H); muy antigénicos, inducen anticuerpos inmovilizantes.

Pili: son elementos de adhesión a las células (adhesinas) y de transferencia genética entre bacterias (pili sexuales). Los primeros generan anticuerpos bloqueantes.

Cápsula: esencialmente antifagocitaria, es responsable de la virulencia bacteriana. Compuesta mayoritariamente por polisacáridos y escasas proteínas, se comportan como antígenos T-independientes. Esto demuestra que en la evolución de la respuesta inmune T-dependiente debe haber sido importante la influencia de los antígenos bacterianos. Ejemplos de bacterias capsuladas de importancia médica son: *Streptococcus pneumoniae* o neumococo, *Neisseria meningitidis* o meningococo y *Haemophilus influenzae*.

Exotoxinas: las bacterias grampositivas segregan proteínas antigénicas agresivas para las células del huésped con una estructura A más B. Son diferentes de las endotoxinas o LPS de las gramnegativas. Las agresinas son proteínas o factores bacterianos que facilitan su diseminación en los tejidos blandos (por ejemplo, hialuronidasa).

BACTERIAS

Streptococcus: se clasifican por sus hemolisinas (alfa, beta y gamma) o por sus antígenos de la pared celular (grupos A - Q). El grupo A, beta-hemolítico, es el más patogénico, posee proteína M en la cápsula y se adsorbe a las mucosas. Resiste la fagocitosis y elabora exotoxinas (eritrogénica: escarlatina); la escasa digestión de las paredes celulares da lugar a reacciones severas de tipo celular, y sus antígenos producen reactividad cruzada con el músculo cardíaco (fiebre reumática) e inducen la formación de complejos inmunes con daño renal.

Staphylococcus: producen coagulasa y proteína A como factores antifagocíticos; la segunda se une a la porción Fc de la IgG bloqueando la opsonización. Otras toxinas necrosantes inducen la formación de abscesos.

Neumococos, meningococos: se tipifican por sus polisacáridos capsulares y son virulentos en los trópicos, donde sus vacunas demostraron ser sumamente eficientes en la prevención de epidemias. Los pacientes con deficiencias primarias de anticuerpos son sensibles a estas infecciones (véase capítulo 39).

Gonococos: la IgA puede bloquear la adsorción a la mucosa genital, pero la bacteria segrega una proteasa anti-IgA y posibilita su colonización produciendo la infección aguda y/o la cronificación. Estas bacterias pueden ser lisadas directamente por el complemento.

Mycobacterium tuberculosis, M. leprae: estas bacterias poseen una pared celular muy especial y distinta de las otras descriptas. Es muy rica en lípidos simples y complejos, los cuales impiden la fagocitosis y la muerte intracelular al inhibir la unión fago-lisosomal. La respuesta celular limita la diseminación y produce daño al tejido infectado (hipersensibilidad retardada). En la lepra se dan diversos estadios, de acuerdo con la predominancia de las respuestas humorales (anticuerpos) y celulares (linfocitos), con mayor y menor diseminación.

Shigella y cólera: están confinadas al intestino y sus efectos se deben a exotoxinas. Sin embargo, las vacunas son mucho menos efectivas que la enfermedad; se intenta producir cepas atenuadas mediante ingeniería genética (véase capítulo 41).

Salmonella typhi: produce la fiebre tifoidea; infecta el intestino, pero provoca un síndrome febril y se disemina por los macrófagos en la sangre y los tejidos.

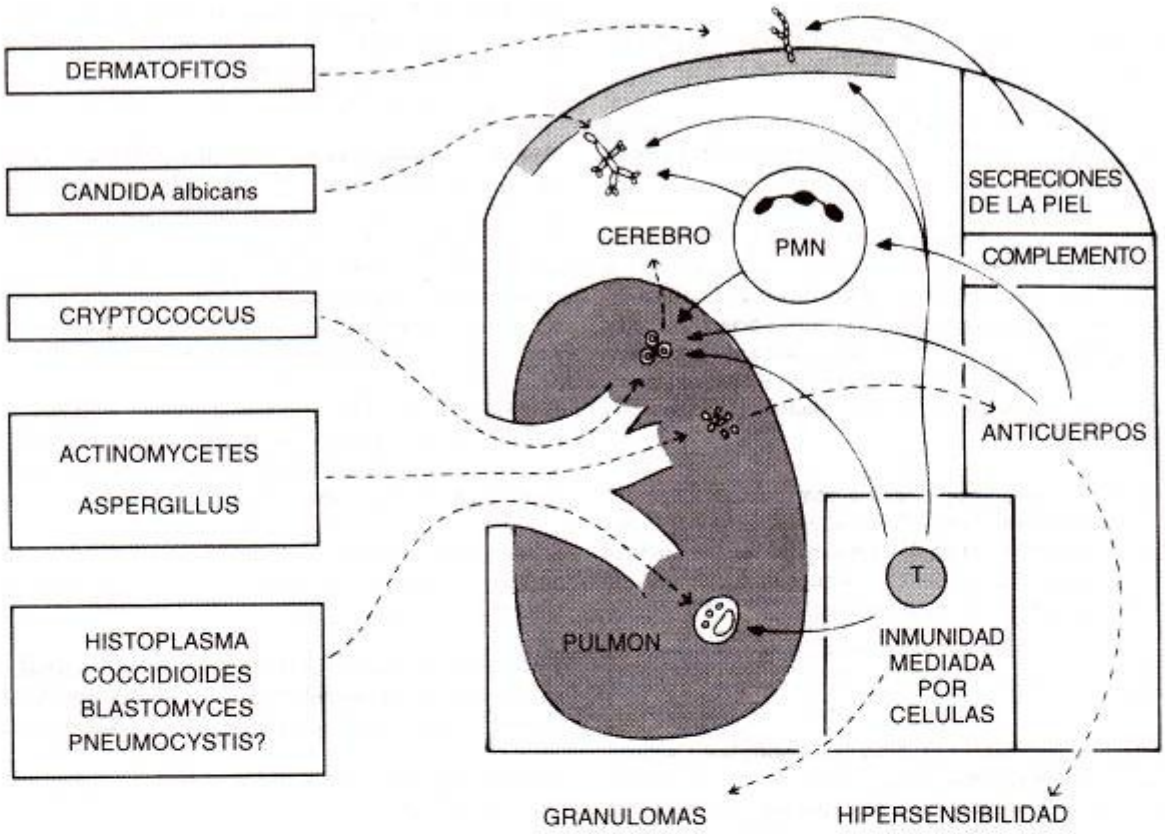
Tétanos: su importancia radica en el efecto de su toxina sobre el sistema nervioso central; sus anticuerpos (antitoxinas) son eficientes en el bloqueo de su actividad. No requiere complemento ni fagocitos.

Difteria: también segrega poderosas neurotoxinas y causa daño local en la garganta (seudomembrana).

Sífilis: la espiroqueta *Treponema pallidum* ejemplifica a las bacterias que escapan a todas las formas de ataque del sistema inmune sin refugiarse en las células. Los autoanticuerpos contra la cardiolipina mitocondrial son la base de la clásica reacción de Wasserman. La bacteria evade la respuesta al imitar a antígenos propios o utilizar moléculas propias para "cubrirse". El organismo debe elegir entre elaborar autoanticuerpos que dañen al propio ser o ignorar a la bacteria (véase Capítulo 36).

Borrelia: otra espiroqueta que tiene la capacidad de modificar sus antígenos de superficie para eludir la respuesta inmune y confundir al huésped; por eso la infección se manifiesta en forma de "ondas" (fiebre recurrente).

28. Inmunidad antifúngica



La inmensa mayoría de los hongos viven libremente en el medio ambiente, pero unos pocos pueden colonizar a animales grandes especialmente si la exposición es reiterada o bien si el sistema inmune está comprometido (en el hombre, el primer caso puede ser el de los trabajadores rurales y el segundo el del SIDA).

Las infecciones fúngicas son habitualmente una molestia superficial (micosis de la piel y faneras), pero a veces se convierte en una seria afección sistémica y profunda, que se inhala y se localiza en diversos órganos de acuerdo con la respuesta inmune del huésped (en la figura se destacan, arriba y a la izquierda, las especies principales y su puerta de entrada). En general, puede decirse que los mecanismos de supervivencia exitosa son muy similares a los de las bacterias; por ejemplo, las cápsulas antifagocitarias del *Cryptococcus neoformans*, la resistencia a la fagocitosis dentro del macrófago del *Histoplasma capsulatum* y la destrucción de los PMN por el *Coccidioides immitis*. Algunas levaduras activan al complemento por la vía alterna, pero no queda claro si esto tiene algún efecto sobre su supervivencia.

Quizás el hongo más interesante desde el punto de vista inmunológico sea *Candida albicans*, un habitante inocente y habitual de la piel y de las mucosas, que modifica notablemente su comportamiento ante cambios de la resistencia del huésped. Esto es muy llamativo si los PMN o los LT funcionan deficientemente, aunque también se observa en alcohólicos, desnutridos, deficientes en hierro, diabéticos, inmunocomprometidos y añosos.

Los microorganismos que se desarrollan sólo en presencia de inmunodeficiencias se designan "oportunistas" y pueden ser, además de los hongos, ciertos virus, protozoos, bacterias y hasta helmintos, como *Strongyloides*; todos ellos testifican que el sistema inmune del huésped no cumple adecuadamente con su función.

PMN: leucocito polimorfonuclear (neutrófilo), importante célula fagocítica. Las infecciones fúngicas recurrentes al igual que las bacterianas pueden ser debidas a defectos en el número y funciones de los PMN, que pueden ser genéticas o inducidas por fármacos (antibióticos, esteroides). Los defectos funcionales afectarían la quimiotaxis ("leucocito peresozo"), la formación del fagolisosoma (síndrome de Chediak-Higashi), la producción de peroxidasa (enfermedad granulomatosa crónica) y la de mieloperoxidasa y otras enzimas. Las deficiencias en el complemento y en los anticuerpos también comprometen la fagocitosis (véase capítulo 39).

T: dado que las infecciones fúngicas de la piel y las mucosas (Candida) y de los pulmones (*Pneumocystis*) son frecuentes en las deficiencias de LT, éstos poseen propiedades antifúngicas no muy claras aún. Algunos hongos pueden ser destruidos por células NK.

Hipersensibilidad: estas reacciones son frecuentes en muchas infecciones fúngicas, especialmente aquellas que comprometen el pulmón. Son principalmente de los tipos I y IV de Gell y Coombs.

Dermatofitos: son hongos filamentosos que metabolizan queratina y que viven en la piel, pelos y uñas. Las secreciones sebáceas tratan de controlarlos; la inmunidad celular desempeñan un papel poco definido.

Candida albicans (Monilia): es una levadura que causa severas infecciones en la piel, cavidad bucal, etc. en pacientes con inmunodeficiencias, especialmente con defectos de LT. Se obtuvo gran mejoría clínica al tratar estas situaciones con "factor de transferencia", que Lawrence originalmente obtuvo a partir de leucocitos normales de seres humanos competentes y con prueba cutánea tardía positiva a candidina. No se sabe muy bien el papel preciso de los LT en el control de esta infección.

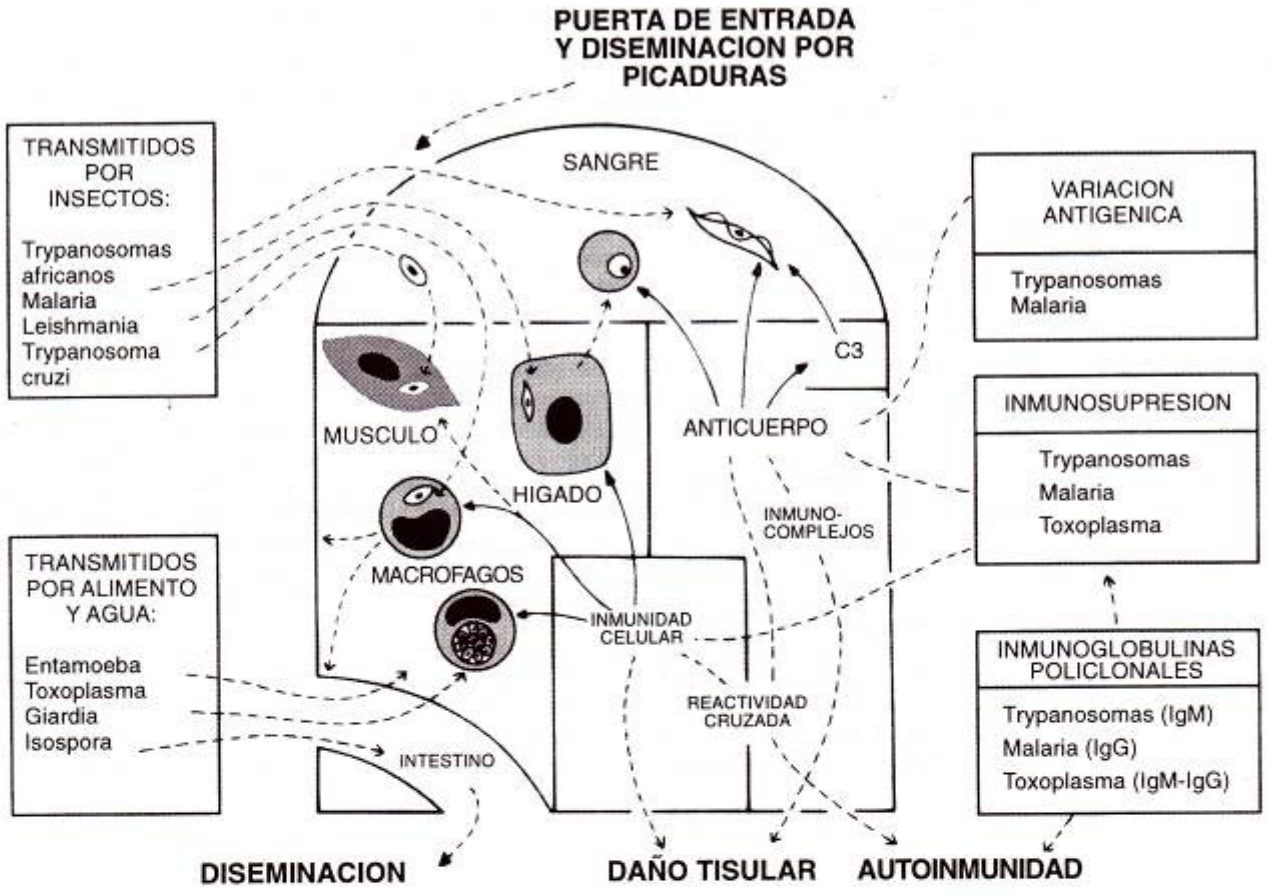
Cryptococcus: levadura con cápsula que resiste la fagocitosis aunque sea opsonizada con anticuerpos y/o complemento. En los inmunocomprometidos, su diseminación al cerebro y a las meninges es una seria complicación. Estos microorganismos pueden ser destruidos *in vitro* por las células NK.

Actinomycetes: considerados como hongos, son en realidad bacterias que por inhalación alcanzan el alvéolo pulmonar, estimulan la producción de anticuerpos y pueden inducir severa hipersensibilidad (pulmón del granjero). Se detectan IgG, IgE, complejos inmunes y LT específicamente sensibilizados. El *Aspergillus* (hongo verdadero) causa serios problemas en pacientes con tuberculosis.

Histoplasma (histoplasmosis), *Coccidioides* (coccidioidomicosis) y *Blastomyces* (blastomicosis) producen enfermedad pulmonar en el continente americano. Pueden curar espontáneamente (micosis infección), diseminarse o causar enfermedad granulomatosa y fibrosis (micosis enfermedad) según el estado inmunitario del paciente. El obvio parecido con la tuberculosis y la lepra destaca el hecho de que son los mecanismos de supervivencia del germen (en este caso, resistencia a la digestión macrofágica), más que las relaciones taxonómicas, las que determinan el modelo de enfermedad.

Pneumocystis carinii: se lo cita aquí, aunque originalmente se lo consideró un protozoo, dado que ciertos estudios de su ARN sugerirían que estaría más cerca de ser un hongo. La neumonía por *Pneumocystis* es una grave complicación en el SIDA (véase capítulo 40). Los LT frenarían su proliferación por un mecanismo poco conocido aún.

29. Inmunidad contra los protozoos



Menos de 20 protozoos infestan al hombre, pero entre ellos sobresalen cuatro por el número de afectados y la importancia de su enfermedad: el paludismo o malaria, las tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas-Mazza, la tripanosomiasis africana y las leishmaniasis cutaneomucosa y visceral (figura: arriba, izquierda). El éxito de estos patógenos reside en una combinación de estrategias también halladas en bacterias y virus: la diseminación a distancia por vectores artrópodos (como en la peste, el tifus, la fiebre amarilla), el **hábitat intracelular**, las **variaciones antigénicas** y el **estado inmunitario** del huésped, pero están tan altamente desarrolladas, que una resistencia adquirida completa a las infecciones por protozoos es excepcional, y la inmunidad a menudo sirve meramente para mantener una parasitemia baja ("premunición") y al huésped vivo. Las razones para la vacunación son por lo tanto endebles, sobre todo teniendo en cuenta que algunos de los síntomas se deben más a la respuesta inmune que al parásito en sí mismo.

Por el contrario, los protozoos intestinales, al revés de los de la sangre y los tejidos, causan enfermedades más atenuadas, que sólo adquieren significación en caso de inmunodepresión. Los protozoos y los vermes generan un gran grupo de enfermedades para los habitantes de las zonas tropicales del planeta.

Tripanosomas africanos: son el *Trypanosoma gambiense* y el *T. rhodesiense*, transmitidos por las moscas tsé-tsé y causantes de la enfermedad del sueño en el oeste y el este de Africa, respectivamente.

La forma sanguínea (tripomastigota), aunque susceptible a los anticuerpos y al complemento, sobrevive por la repetida modificación de las glicoproteínas antigénicas de superficie por un mecanismo de "variante antigénica"; se presume que el número de variantes sería alrededor de 1000. Altos niveles de IgM no específica y de autoanticuerpos coexisten con la supresión de respuesta a las vacunas; esta distracción del sistema inmune podría ser debida a una exaltación policlonal del sistema B. Los seres humanos son resistentes a los tripanosomas de los roedores porque en el suero hay un factor que los aglutina (HDL: lipoproteínas de alta densidad). Es un buen ejemplo de inmunidad natural.

Malaria: producida por *Plasmodium ovale, P. vivax, P. malariae* y *P. falciparum* (el más severo) y transmitida por mosquitos *Anopheles*. Tras un primer estadio hepático, donde las vacunaciones podrían tener un efecto protector, quizás por medio de LT citotóxicos, se produce la manifestación de los hematíes (fase eritrocítica), donde los anticuerpos son parcialmente efectivos dada la variación antigénica y la producción de una IgG policlonal. Diversos experimentos en animales demostraron la utilidad de las vacunas al proteger a los hematíes de la invasión parasitaria y también contra la producción de gametos (esporogonia). Los eritrocitos humanos que carecen del grupo Duffy y poseen hemoglobina fetal son naturalmente resistentes a *P. vivax* y a *P. falciparum*. *Plasmodium malariae* es inductor de enfermedades por complejos inmunes a nivel renal. Altos niveles séricos de TNF se hallan en los casos severos de malaria con una sobreestimulación de los macrófagos por un producto del parásito (véase capítulo 23).

Babesia: o piroplasmas, son parásitos de los bovinos semejantes a la malaria transmitidos por artrópodos, que ocasionalmente afectan al hombre, particularmente a esplenectomizados o bajo terapia inmunodepresora. En el ganado bovino y en los perros una vacuna atenuada es muy eficiente.

Theileria (fiebre de la costa Este): al igual que la anterior, también afecta al ganado bovino, pero la fase "hepática" ocurre en los linfocitos que son atacados por LT citotóxicos, como en el caso de los virus.

Leishmania: son un grupo de parásitos transmitidos por vectores artrópodos de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia* según la especie. Viven en los macrófagos y producen enfermedades en la piel y mucosas (cutaneomucosas) y en las vísceras (hepatoesplenomegalia) en el Viejo y Nuevo Mundo. Esta dicotomía parece depender de la respuesta inmune de predominio TH1, en el primer caso, y TH2, en el segundo, donde se detectan anticuerpos en altos títulos.

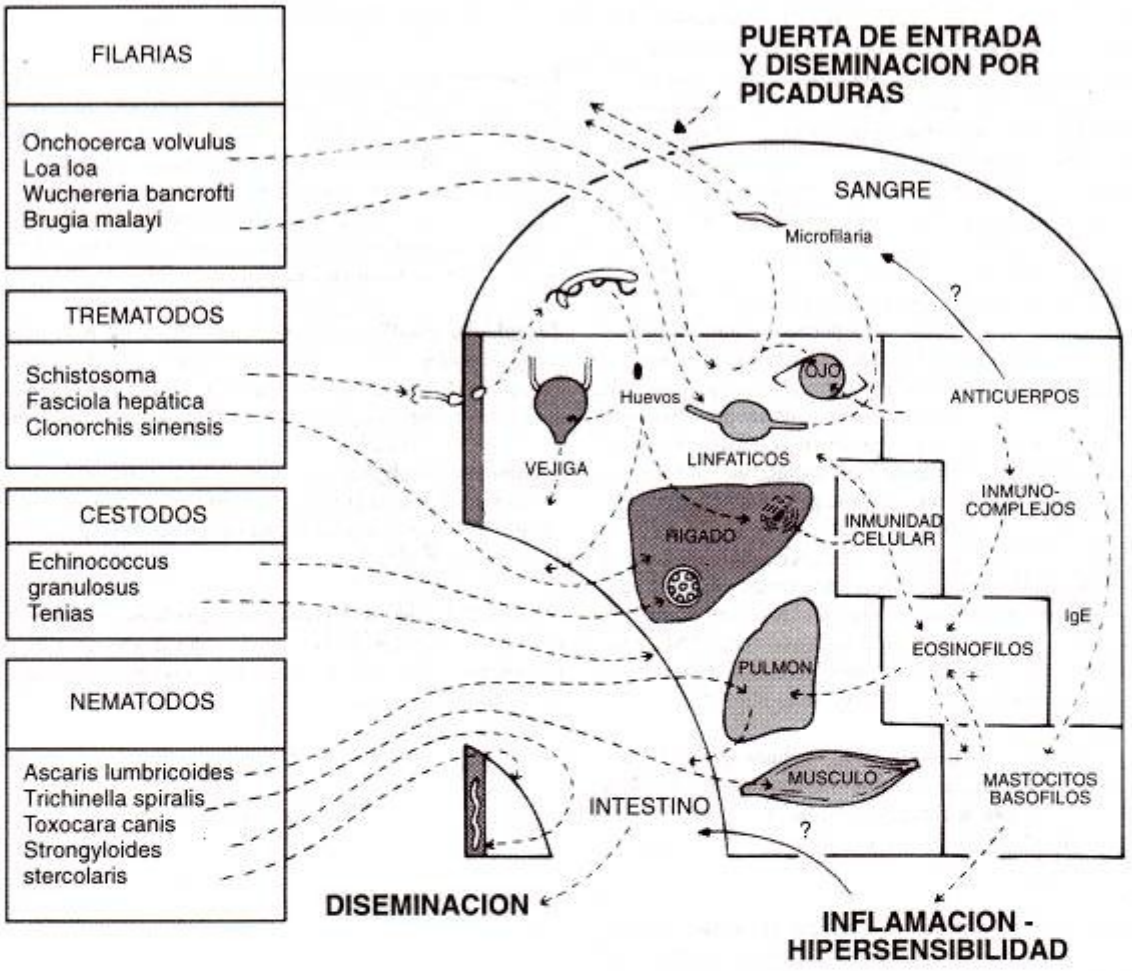
Trypanosoma cruzi: transmitido por la vinchuca en todo el continente americano, produce la enfermedad de Chagas-Mazza. Infesta muchas células con predominio de las cardíacas y neurales, lo cual condiciona la patología ulterior. El tripomastigota puede ser inactivado *in vitro* por anticuerpos y por eosinófilos, aunque *in vivo* tiende a evadir la respuesta inmune del huésped. Los proyectos de vacunación están en etapa experimental; parece más sensato, por el momento, la erradicación del vector en las zonas endémicas con medidas sanitarias.

Toxoplasma gondii: es un protozoario muy virulento en los inmunocomprometidos y para el feto, en los que afecta el cerebro y el ojo. Sobrevive en los macrófagos impidiendo la unión fagolisosomal. El gato tiene un papel importante en la epidemiología de la enfermedad.

Entamoeba histolytica: causa enfermedad intestinal (colon) de variada intensidad, pero la diseminación, en especial hepática, produce abscesos importantes con gran respuesta inflamatoria (pus achocolatado) y serológica detectable.

Giardia, Balantidium, Cryptosporidium, Isospora: normalmente con efectos restringidos al intestino, causan disentería y en ocasiones malabsorción; en el SIDA producen severas complicaciones (véase capítulo 40).

30. Inmunidad contra los vermes



Los gusanos parásitos comprenden a los nematodos, cestodos y trematodos. En la figura se citan, arriba a la izquierda, a las filarias, que como *Onchocerca volvulus, Loa loa, Wuchereria bancrofti* y *Dracunculus medinensis*, provocan serios trastornos a los habitantes de sus áreas endémicas (Africa, Asia y América tropicales): oncocercosis, elefantiasis y esquistosomiasis.

Más abajo se cita a *Schistosoma mansoni, S. haematobium* y *S. japonicum*, cuyas larvas penetran a través de la piel y se localizan en las venas de diversos órganos, al igual que *Fasciola hepatica* y *Clonorchis sinensis* en el hígado. Otros gusanos planos de importancia médica son la *Tenia echinococcus* y los teniados clásicos como *Tenia saginata, Tenia solium* y *Diphyllobothrium latum* (salmón y trucha). Algunas filarias pueden ser transmitidas por artrópodos vectores, pero la ingestión de los estadios larvales en carnes de diversos orígenes mal cocidas posibilita el desarrollo de los estadios adultos en el ser humano. El quiste hidatídico es el estadio larvario en el hombre del *Echinococcus granulosus* del perro.

Estos parásitos poseen complicados ciclos en el hombre, en el medio y en el huésped intermediario o vector. Los órganos afectados en el hombre se señalan sombreados en la figura.

Otro hallazgo destacado es la *eosinofilia* y el aumento de la IgE, más importante en los gusanos cuyos estadios larvales son migratorios que en los localizados en la luz intestinal exclusivamente. Estos efectores de la respuesta inflamatoria del huésped inducen a su vez otras reacciones de hipersensibilidad a distancia en la piel y en diversos órganos. La respuesta inmune se limita a reducir el número de parásitos más que a erradicarlos y las vacunas tienen más valor en los perros y el ganado que en el hombre.

Numerosos fármacos empleados en el tratamiento de las parasitosis han demostrado efectos estimulatorios o supresores sobre las poblaciones de LT (por ejemplo: levamisol, niridazol, hetrazan).

Eosinófilos: pueden tener efectos en las parasitosis; fagocitosis de la gran cantidad de complejos inmunes antígeno-anticuerpo; modulación de los fenómenos de hipersensibilidad por la inactivación de mediadores, y por lo menos *in vitro*, la muerte de ciertos parásitos con la ayuda de una IgG y/o IgE específicas. La eosinofilia se debe a la actividad de citoquinas de los LT y a factores quimiotácticos mastocitarios; la IL-5 estimula la salida de los eosinófilos desde la médula ósea.

IgE: esta inmunoglobulina está exaltada en algunas parasitosis por la presión de los antígenos exógenos sobre el switch isotípico hacia el locus épsilon; es una actividad TH2 e involucra a citoquinas derivadas de esa subpoblación. Genera ADCC-IgE-eosinófilos contra ciertos estadios larvales (por ejemplo: esquistosómulas).

NEMATODES

Pueden ser filariales, (en que el primer estadio, o microfilaria, ocurre en un insecto y sólo el tercer estadio es infeccioso para el hombre), o intestinales, en el que el desarrollo tiene lugar en el hombre.

Filariales: *Onchocerca volvolus* es diseminada por el díptero *Simulium damnosum*, que al picar deposita en el tejido celular subcutáneo las microfilarias. Puede afectar al ojo causando ceguera. *Loa loa* es más o menos similar, aunque menos severa. *Wuchereria bancrofti* y *Burgia malayi* son diseminadas por los mosquitos que chupan las microfiliarias de la sangre. Las larvas viven en los linfáticos y causan elefantiasis por bloqueo del drenaje y por reacción inmune inflamatoria. Los anticuerpos parecen controlar la intensidad de la parasitemia.

Nematodos intestinales: son ejemplos *Ascaris limbricoides, Strongyloides stercolaris, Toxocara canis* y *Trichinella spiralis*. Los primeros realizan un largo trayecto por el organismo, produciendo a su paso fenómenos de hipereosinofilia (síndrome de Loeffler), mientras que *Trichinella* se enquista en los músculos. *Strongyloides* adquirió mucha importancia en los inmunocomprometidos, y *Toxocara*, transmitida a partir de perros y gatos, afecta a niños y a adultos, con eventual compromiso ocular grave. *Dracunulus medinensis* vive bajo la piel y puede llegar a 1,20 m de longitud. Por su parte, las uncinarias, *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus* entran por la piel y viven en el intestino causando anemia. Ninguno de estos nematodos parece estimular una inmunidad protectora.

TREMATODOS

Estos gusanos planos pasan la mayor parte de su vida en moluscos y llegan al hombre a través de la piel (*Schistosoma*) o por los alimentos (*Fasciola, Clonorchis*). Viven en el hígado y pulmón y no parecen generar una respuesta inmune protectora eficiente.

Esquistosomas: viven en los plexos venosos mesentéricos (*S.mansoni* y *S. japonicum*) y vesicales (*S. haematobium*), y sólo causan problemas graves cuando sus huevos son atrapados en el hígado o en la vejiga, donde inducen una reacción granulomatosa intensa LT-dependiente con eosinófilos, que conduce a fibrosis en el hígado y a nódulos en la vejiga, a veces malignizadores del órgano. Los adultos evaden la respuesta inmune porque se cubren con proteína del huésped y al mismo tiempo generan la producción de anticuerpos IgG e IgE que actúan sobre nuevos ingresantes en convivientes de área endémica. Los eosinófilos y los macrófagos tratan de liberarse de los parásitos vanamente y además son inhibidos por moléculas elaboradas por los trematodos. Son casi indestructibles. La combinación de la sobrevida de los parásitos adultos y la muerte de las forma jóvenes se conoce como inmunidad concomitante.

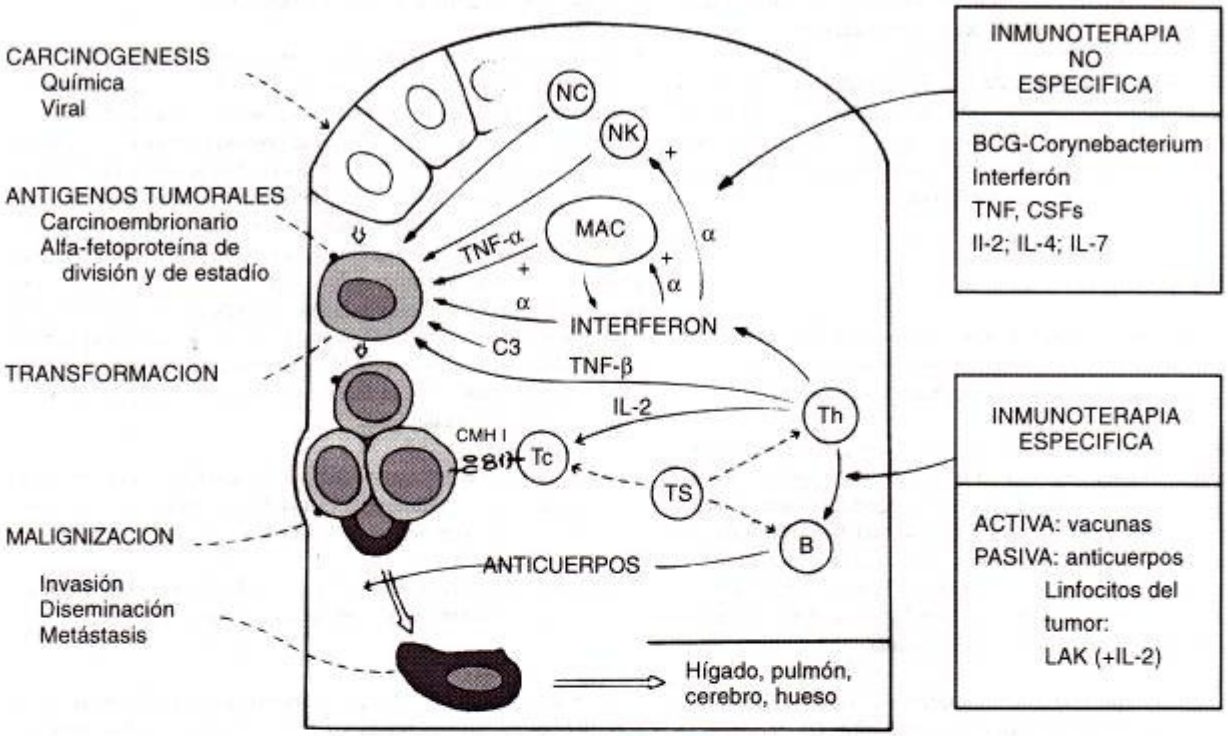
Fasciola: es un gran problema veterinario pues se acantona en los conductos biliares de los animales de granja; las vacunas no son confiables y la inmunidad parece aumentar el daño hepático.

Clonorchis: al igual que *Fasciola* produce la distomatosis hepática y, posiblemente, conduzca al cáncer de los conductos biliares.

Cestodos: pueden vivir sin causar daños ni molestias en la luz del intestino humano. La ingesta de los huevos de *Tenia solium* genera la cisticercosis humana con localizaciones erráticas, pero las más graves son las del cerebro (por ejemplo, *Cisticercus cellulosae*). También el hombre tendrá el estadio larvario de la *Tenia echinoccocus*, es decir, el quiste hidatídico, preferentemente en el hígado y en el pulmón. Genera importante respuesta inmune con producción de anticuerpos específicos (IgM, IgG, IgE) que posibilitan el diagnóstico de laboratorio, ya que se aconseja no punzar ningún quiste para obtener arenilla hidatídica. Las reacciones anafilácticas que pueden ocurrir con estas maniobras intempestivas pueden ser mortales (IgE e IgG), además de provocar la diseminación de protoescólex de un quiste primario generando quistes secundarios (evolución regresiva) (véase capítulo 33).

UNIVERSIDAD DEL MAR
UNIVERSIDAD DEL MAR
BIBLIOTECA

31. Inmunidad antitumoral



Los inmunólogos siempre han tenido la ilusión de que cuando se produzca la derrota del cáncer han de estar sentados en la primera fila. Hasta el presente, ese no es el panorama; sólo en la relación huésped-tumor éste se comporta como un parásito exitoso con características peculiares. Los mecanismos a los que apela para evadir la respuesta del huésped son: 1) *débil antigenicidad* y gran reactividad cruzada con lo propio; 2) *inmunodepresión* inespecífica; 3) *liberación de antígenos solubles*; 4) *complejos* antígeno-anticuerpo, y 5) *variación antigénica*. Como la mayoría de los tumores son de origen desconocido, afortunadamente para nosotros, carecen de algunos recursos que tienen los verdaderos parásitos para su preservación. Por otro lado, aparte de unos pocos tumores de la infancia, la mayoría aparece en una edad mayor donde su influencia sobre la selectividad de la respuesta inmune en sentido evolutivo sería prácticamente nula.

Analicemos los puntos positivos del tema. La mayoría de los tumores son antigénicos aunque débilmente, y en los animales producen una respuesta inmune específica. Los pacientes inmunodeficientes e inmunosuprimidos desarrollan más tumores que los normales. Las células que *in vitro* matan a tumores y que rechazan implantes secundarios ("inmunidad concomitante"), se hallan también en animales con tumores primarios en desarrollo. Por su parte, hay tumores que han regresado espontáneamente o después de la resección parcial por cirugía o quimioterapia, y hasta con la inoculación de extractos bacterianos.

Desde la teoría de la "vigilancia inmunológica" que albergaba esperanzas sobre el papel de la respuesta inmune en el crecimiento tumoral hasta la actualidad corresponde consignar que serían varios los mecanismos humorales y celulares que protegerían al individuo enfermo, como lo hacen ante la invasión de diferentes microorganismos infecciosos.

Carcinogénesis; antígenos tumorales: en los ratones, sustancias químicas como el metilcolantreno y el benzopireno inducen la aparición de tumores con antígenos únicos e idiotípicos, como sucede con los virus tipo polioma. Estos antígenos que producen anticuerpos específicos se llamaron históricamente antígenos del trasplante asociados al tumor (TATA). En los seres humanos, sólo tres virus ADN estarían asociados a tumores: virus Epstein-Barr (linfoma de Burkitt), citomegalovirus (sarcoma de Kaposi) y papilomavirus, pero los retrovirus (ARN), por activar los oncogenes propios de la célula, podrían ser responsables de muchos otros.

Antígenos embrionarios: están ausentes en las células normales y se reexpresan cuándo se malignizan. El antígeno carcinoembrionario (CEA) del colon y la alfa-fetoproteína del hígado son buenos ejemplos. Antígenos de **división** y antígenos de **estadio** de maduración pueden ser comunes en tumores y raros en la normalidad; el antígeno de la "stem-cell" de la leucemia linfoblástica aguda es un buen ejemplo.

INMUNIDAD NATURAL

Mac, NK: los macrófagos y las células killer naturales (véase capítulo 9) al ser activadas previenen el crecimiento de algunos tumores *in vitro* ("citostasis") o las matan ("citólisis"). Si bien no hay pruebas de que los macrófagos reconozcan células malignas per se, se presume cierto tipo de función controladora del crecimiento. En experimentos animales, la gran activación macrofágica libera factores que matan a las células neoplásicas, como el TNF que induce el descenso de peso y que puede actuar en forma sinérgica con el IFN. El tipo gamma activa a los macrófagos y a las NKC. Algunos tumores activan al **complemento** por la vía alterna.

En el ratón atímico ("desnudo") hay resistencia a ciertos tumores, aún en ausencia del timo (NKC).

INMUNIDAD ADAPTATIVA

Anticuerpos: al igual que con los patógenos, estas moléculas son más eficaces contra células libres que sobre masas tumorales sólidas. Por otro lado, podrían facilitar el crecimiento tumoral por la formación de complejos inmunes con antígenos solubles que inhibirían la citotoxicidad LT.

Inmunidad mediada por células: LT citotóxicos se demuestran *in vitro*, y los ratones pueden eliminar a un tumor *in vivo*. Algunos tumores evaden esta agresión con menor expresión de moléculas del CMH de clase I. Los LTCD4 activan macrófagos y segregan TNF-beta. Se postula que reacciones leves con LT estimulan el crecimiento tumoral.

Supresión: LT supresores fueron acusados de facilitar el crecimiento de los cánceres de piel provocados en los ratones por la luz ultravioleta. Los pacientes con linfoma de Burkitt tienen virus de Epstein-Barr en cantidades importantes y se sugiere que la supresión de las células CD8 curativas conduce al tumor; el paludismo es un cofactor en su desarrollo.

INMUNOTERAPIA NO ESPECIFICA

BCG (bacilo tuberculoso atenuado): se utilizó contra el melanoma, sarcomas y carcinomas, solo y combinado con otros tratamientos. Activa a los macrófagos y quizás a las NKC. También se estudian otros agentes estimulantes bacterianos.

Citoquinas: llevados por el éxito del TNF en animales, muchas citoquinas son probadas experimentalmente. Sólo el IFN-alfa y la IL-2 tienen aplicación médica. Los efectos notables de la "toxina de Coley" 100 años atrás se basaron en la producción de citoquinas por extracto bacteriano.

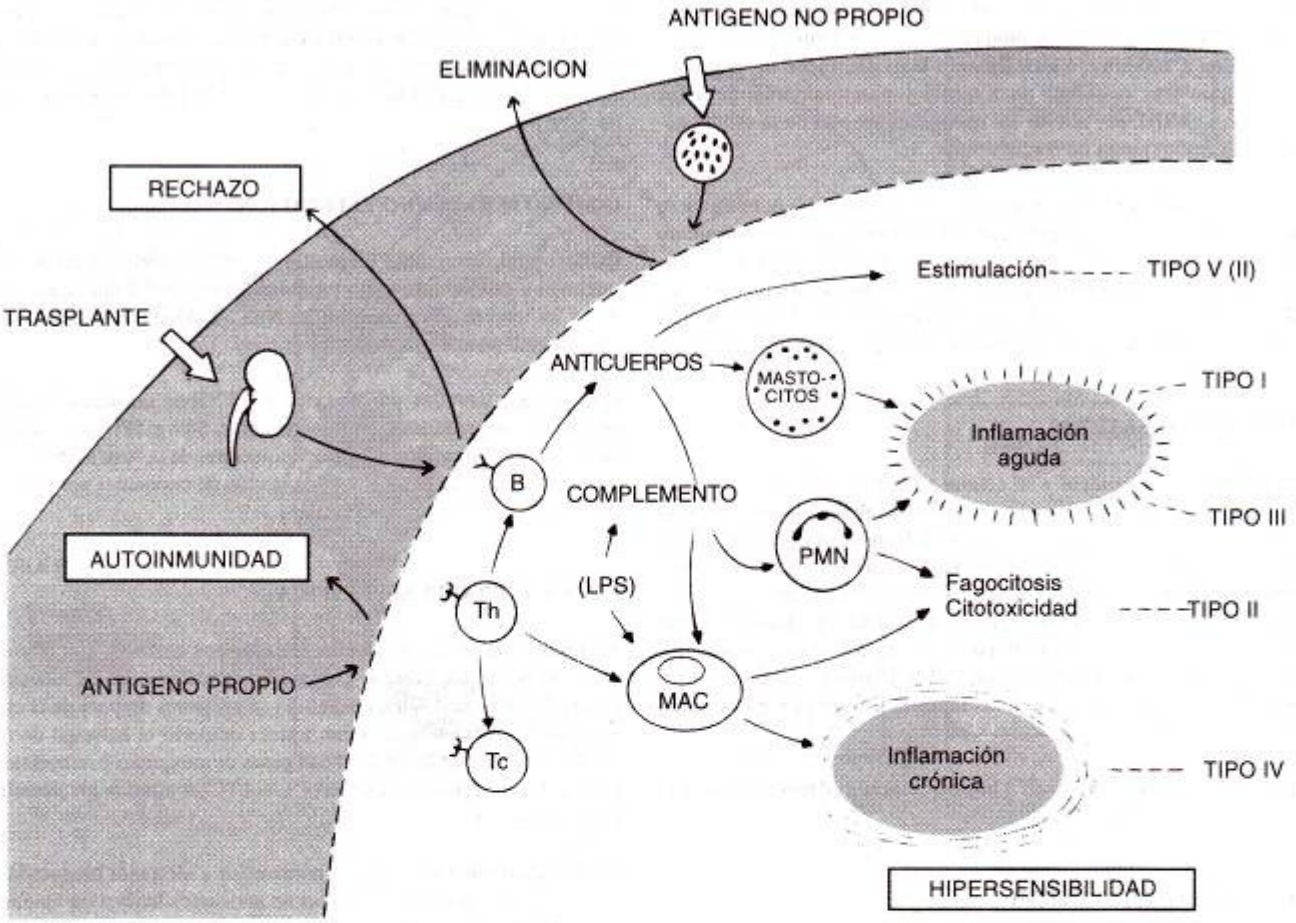
INMUNOTERAPIA ESPECIFICA

Vacunas: con células irradiadas, tratadas con enzimas, con híbridos experimentales, etc., fueron exitosas en animales antes de inducir el tumor. Podrían ser de algún beneficio en pacientes después de la cirugía o de la quimioterapia. Gran interés despertó el hallazgo de que células tumorales transfectadas con genes de citoquinas y reinyectadas provocaban involución y memoria. Los LTCD8 estarían involucrados en este fenómeno.

Anticuerpos pasivos: en teoría removerían a antígenos bloqueadores de la función citotóxica T. El uso de antisueros hechos en animales acarrea problemas de hipersensibilidad graves; anticuerpos monoclonales contra antígenos TATA unidos a fármacos tóxicos producen muerte de células tumorales ("bala mágica") y respetan a células normales (véase capítulo 38). Anticuerpos antiidiotipo hacen más lento el crecimiento de LB leucémicos.

Linfocitos: extraídos de enfermos e incubados con IL-2 fueron reinyectados induciendo rechazo tumoral (fenómeno LAK). Lo mismo se obtuvo logrando linfocitos de la masa tumoral.

32. Daño inmunológico: una visión general



Los aspectos exitosos de la respuesta contra los patógenos están documentados en su papel protector y defensivo (en la figura: arriba). Esto se basa en dos propiedades: 1) la reactividad contra un amplio espectro de antígenos a los cuales reconoce y elabora una memoria, y 2) los poderosos mecanismos inespecíficos que se pueden movilizar en contra de ellos para eliminarlos.

Desafortunadamente, éstas propiedades pueden actuar en contra de su dueño. 1) El problema de la **autoinmunidad**, o reactividad contra lo propio, requiere de mecanismos muy eficientes para controlarla y evitarla ante tal inmenso número de especificidades (abajo, a la izquierda) hay casos en que la eliminación del material no propio no es deseable, como ocurre en los **trasplantes de órganos** (arriba, a la izquierda). 2) Integrantes muy poderosos de la respuesta inespecífica (complemento, PMN, macrófagos, centro) no siempre tienen buena puntería sobre el objeto a atacar y dañan a tejidos adyacentes, tal como se observa en el problema de la **hipersensibilidad**.

La nomenclatura de estas reacciones **inmunopatológicas** siempre fue poco precisa. En el pasado, cualquier reacción adversa a un antígeno después de un contacto previo se llamó "alergia", mientras que la "hipersensibilidad" se limitó a los efectos que dañaban al sujeto y se la dividió en aguda, inmediata y tardía en función del tiempo de aparición de los resultados de pruebas cutáneas diagnósticas. Más adelante, con mayores conocimientos, estas reacciones se clasificaron en subtipos (Gell y Coombs, 1968), donde si bien, alergia e hipersensibilidad mantuvieron su antiguo significado, la segunda incorporó a la autoinmunidad y al rechazo del trasplante de órganos. Alergia parece quedar limitada hoy en día a las reacciones del tipo I, es decir, relacionadas con la atopia. Sería más prudente reconsiderar este lenguaje y sólo describir el mecanismo efector y el tipo de reconocimiento específico de una reacción. Así, un cuadro dado puede ser IgE dependiente (anafilaxia, rinitis estacional, reacciones por picaduras de insectos) en lugar de alergia, atopia o tipo I, al igual que otro podría ser linfocito-dependiente (reacciones eccematosas por contacto, Mantoux, candidina) y hasta debido a complejos inmunes (glomerulonefritis difusa aguda hemorrágica-postestreptocócica).

Th: linfocitos T helper (LTCD4) cuyo reconocimiento de determinantes antigénicos permite la respuesta de anticuerpos por LB y la activación de los macrófagos. Hay muy pocas evidencias de que los LTCD4 *in vivo* reaccionen contra autoantígenos inalterados en toda ocasión (véase capítulos 22 y 36).

B: LB que se diferencian a plasmocitos elaboradores de anticuerpos. Los LB pueden reconocer muchos, aunque probablemente no todos, los determinantes propios hallados en animales normales; pueden ser estimulados a sintetizar autoanticuerpos contra parte de los antígenos propios (reactividad cruzada) si un LTCD4 reconoce a un determinante no propio en el mismo antígeno (por ejemplo: un fármaco o un virus en una plaqueta) (vése capítulo 36).

Tc: LT citotóxico capaz de matar células alogeneicas o con antígenos propios alterados. La citotoxicidad contra antígenos propios "puros" *in vivo* no se demostró porque puede ser fácilmente bloqueada, pero sí descripta *in vitro*.

Mastocito: célula conectiva grande con gránulos basófilos y aminas vasoactivas, que se liberan por la interacción de un antígeno con su anticuerpo adsorbido a receptores específicos (IgE-RFc-épsilon) y producen inflamación local (alergia) o general (anafilaxia) (vése capítulo 33).

Complejos: la combinación entre antígenos y su anticuerpo específico forma complejos inmunes y es un proceso dinámico de "clearance" sanguíneo que culmina con la fagocitosis macrofágica. El problema lo constituyen los de tamaño mediano y solubles que se depositan en las paredes de los vasos pequeños e inician un fenómeno inflamatorio con activación de PMN, el complemento y las plaquetas (véase capítulo 34).

Complemento: es responsable de la mayoría de los daños tisulares provocados por los complejos inmunes formados, asi como de los efectos benéficos sobre los patógenos exógenos. Los efectos inflamatorios se deben a las anafilotoxinas —C3a y C5a— que activan a los mastocitos, al C3b que promueve la opsonización y al complejo CAM —C5-C9— que exalta la lisis. Son importantes en la destrucción de células transplantadas y de autoantígenos (por autoanticuerpos).

PMN: leucocitos polinucleares neutrófilos que son atraídos rapidamente por factores quimiotácticos complemento dependientes, que fagocitan a complejos inmunes. Sus enzimas lisosomales pueden causar destrucción tisular, tal como se aprecia en la clásica reacción de Arthus.

PL: plaquetas que adsorben complejos inmunes circulantes y que se agregan llevando a la trombosis vascular; liberan aminas vasoactivas. Son trascendentes en el rechazo del trasplante renal.

MAC: los macrófagos son importantes en la fagocitosis y son atraídos y activados por los LT al lugar donde el antígeno persiste conduciendo a la necrosis tisular y formación de granuloma (vése capítulo 35).

El lento arribo de los monocitos y macrófagos a la piel después de la inyección del antígeno produce el fenómeno llamado de hipersensibilidad retardada. Varias moléculas derivadas de las bacterias activan directamente a los macrófagos (LPS: lipopolisacáridos) y liberan IL-1 y TNF. Si esta cantidad es elevada produce colapso vascular y daño tisular en varios órganos; esta situación se llama shock endotóxico y es desencadenado por las infecciones por gramnegativos, como los meningococos, que también activan directamente al complemento por la vía alterna a los sistemas de coagulación y de las quininas.

TIPOS DE HIPERSENSIBILIDAD
(Clasificación de Gell y Coombs)

I: aguda, inmediata, reagínica, anafiláctica, mediada por la IgE (y a veces por la IgG4) como moléculas efectoras y a los mastocitos y basófilos como células ejecutoras (por ejemplo: polinosis).

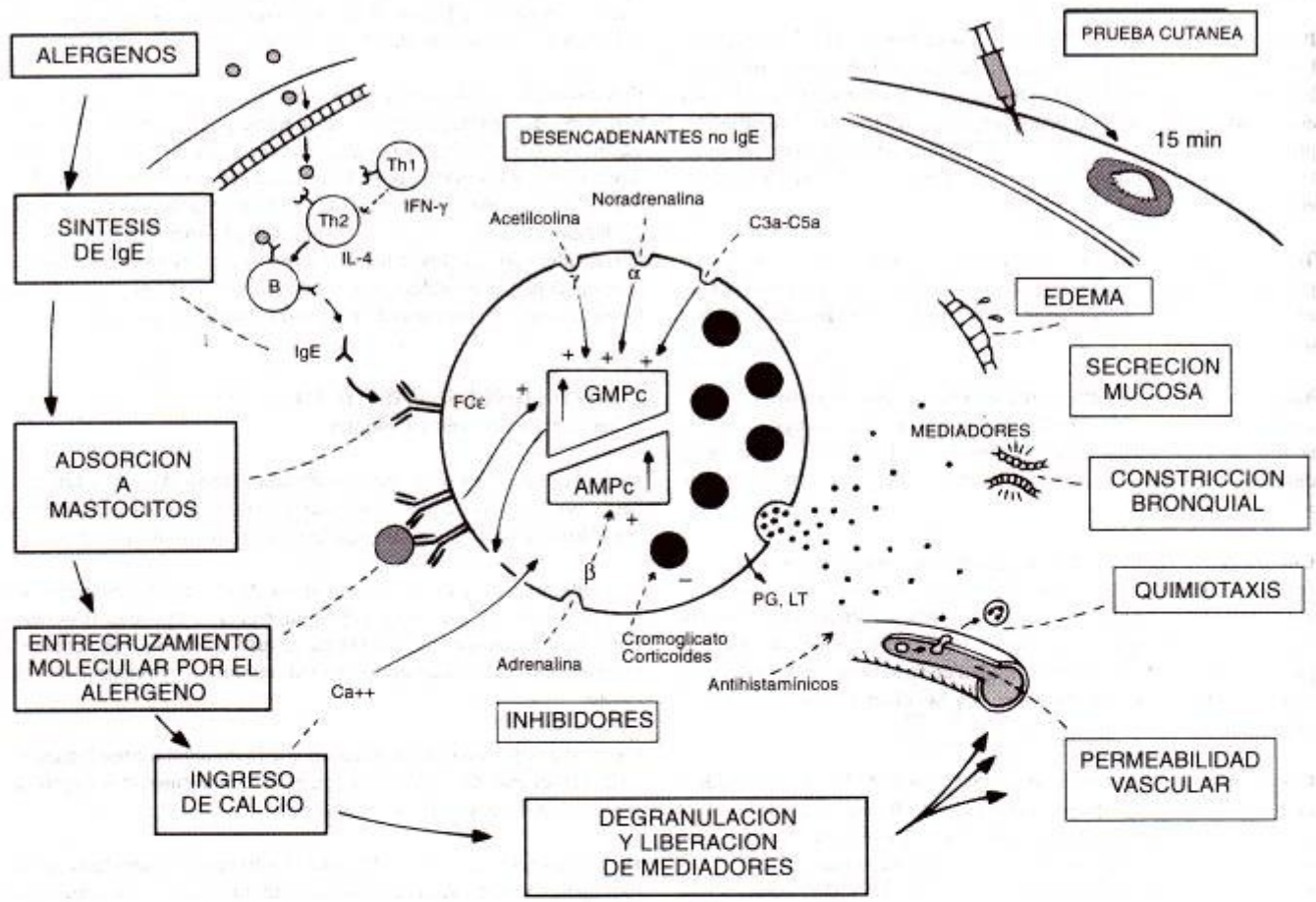
II: mediada por anticuerpos citotóxicos (IgM o IgG), complemento, células K y otros fagocitos (por ejemplo: reacciones postransfusionales y muchas autoinmunes). Se discute si éste es un tipo de verdadera hipersensibilidad ya que encaja en autoinmunidad y rechazo de trasplante.

III: mediada por complejos inmunes que involucran a complemento y PMN (fenómeno de Arthus). Por ejemplo, la enfermedad del suero, la glomerulonefritis y la fiebre reumática.

IV: LT-dependiente con macrófagos en infiltrados celulares importantes (por ejemplo: tuberculínica, lepra tuberculoide, cirrosis por esquistosomas, rechazo de trasplantes, erupciones cutáneas postvirales).

V: derivada del II abarca a anticuerpos estimuladores o bloqueadores de una función (por ejemplo: tirotoxicosis). En inmunidad tumoral, a los anticuerpos que bloquean o facilitan su crecimiento; en el Chagas, a los anticuerpos derivados de la activación policlonal B.

33. **Alergia y anafilaxia**



La forma más común de hipersensibilidad es la de Gell y Coombs tipo I, que abarca muy disímiles condiciones alérgicas, como la polinosis, el asma, el eccema, las picaduras de insectos y las temibles **anafilaxias** por beta-lactámicos. Detrás de estos cuadros hay un factor común, que es la brusca degranulación de los **mastocitos** con liberación masiva de histamina y leucotrienos, con punto de partida en el encuentro IgE-antígeno específico. Estas células pueden ser igualmente activadas por algunas sustancias en ausencia de un anticuerpo específico, como sucede con los medios de contraste yodado empleados en el diagnóstico radiológico. Sea como fuere, se produce una inflamación aguda (véase capítulo 6) inducida por un alergeno o proteína extraña al organismo, de origen vegetal o animal, o por sustancias químicas de diferente osmolaridad que la sangre. En la anafilaxia sobrevienen signos y síntomas de gravedad, como la caída de la presión sanguínea, broncoespasmo, vómitos, erupciones cutáneas, edema laríngeo y colapso vascular, algunas veces fatal.

Los antígenos que pueden gatillar estas reacciones se conocen como "alergenos". Los alérgicos "atópicos" son aquellos que demuestran poseer gran carga genética, con floridos antecedentes familiares y personales de estas reacciones. Esta genética inductora de una rápida respuesta inflamatoria IgE-dependiente se atribuye a genes existentes desde la época en que las infecciones parasitarias constituían una gran presión evolutiva sobre el sistema inmune.

Las células inflamatorias, y los mastocitos en particular, están influidos por el sistema nervioso autónomo (simpático: alfa y beta-receptores, y parasimpático: gamma-receptores) con la regulación de los niveles intracelulares del AMP y GMP cíclicos. La degranulación mastocitaria también puede producirse directamente por daño hístico y por la activación del complemento (véase capítulos 24 y 34).

IgE: anticuerpo sensibilizante de la piel, homocitotrópico, reagínico, con bajos niveles séricos (menos de 1/10.000 del total de las inmunoglobulinas), que se eleva notablemente en los sujetos alérgicos y parasitados por vermes. Se adsorbe a receptores Fc-épsilon de mastocitos y basófilos (alta afinidad) y contribuye a la degranulación de estas células al unirse su antígeno específico a dos moléculas contiguas. La inyección del antígeno en la piel del alérgico reproduce en pocos minutos el fenómeno de inflamación local (eritema-pápula) de tipo I o de reacción inmediata. La transferencia pasiva de estos anticuerpos puede hacerse en cobayos (test de la PCA) y en seres humanos (Prausnitz-Küstner), aunque ésta última perdió vigencia por el riesgo de transmisión viral. Los anticuerpos IgG en el hombre pueden secuestrar antígenos y ejercer de tal modo un efecto protector (inmunoterapia) ante la degranulación mastocitaria. La IgG4 humana podría tener un efecto similar al de la IgE.

Th: LTCD4-Th2 estrechamente vinculado con la síntesis de la IgE por su cooperación con los LB y por la producción de citoquinas (IL-4 e IL-5). Los LTCD4-Th1 productores de interferón-gamma, que inhibe la síntesis de IgE, podrían ser los "supresores" de este tipo de respuesta.

Este modelo humano natural es la mejor prueba de la existencia de las dos subpoblaciones CD4 (Th1 y Th2), así como de la elaboración de factores que aumentan o disminuyen la síntesis de la IgE.

Mastocitos y basófilos: en los tejidos y en la sangre, aunque de distinto linaje, son los efectores de esta forma de hipersensibilidad. Los primeros se dividen en aquellos de las mucosas y serosas, y los del conectivo perivascular por su contenido de enzimas triptasa y carboxipeptidasa. Se discute cierta influencia de los LT sobre los de las mucosas (respiratoria y digestiva).

Ca^{2+}: después de la unión antígeno-anticuerpo, los cambios estructurales de la membrana celular y de los lípidos en particular posibilitan el ingreso del calcio iónico y el aumento de la adenilatociclasa, que aumenta el AMP cíclico intracelular.

AMPc y GMPc: son los monofosfatos cíclicos de adenosina y guanosina que regulan la actividad celular; los cambios entre sus respectivas concentraciones inducen la entrada de calcio, la activación de los receptores alfa y gamma y la degranulación final. La activación de los receptores beta por la adrenalina ejerce efectos opuestos; los pacientes atópicos tendrían un defecto parcial de estos útimos y ello permitiría una excesiva liberación de mediadores.

MEDIADORES

Muchos se hallan en los gránulos performados de los mastocitos, como la *histamina*, que incrementa la permeabilidad vascular y contrae el músculo liso, los factores *quimiotácticos* para los neutrófilos y eosinófilos, y un factor que activa a las plaquetas a que liberen sus propios mediadores. Los neoformados, como los *leucotrienos* y *prostaglandinas*, de más poderoso y lento efecto, derivan del ácido araquidónico por cascada enzimática (véase capítulo 6).

INHIBIDORES

SCG: el cromoglicato disódico y los *esteroides* (por ejemplo: betametasona) se consideran inhibidores de la liberación de mediadores por estabilización de las membranas lisosomales. Otros fármacos incluyen a los antihistamínicos, la adrenalina y la isoprenalina que estimulan a los beta-receptores, a los anticolinérgicos (atropina) que bloquean a los gamma-receptores y la teofilina que eleva el AMPc.

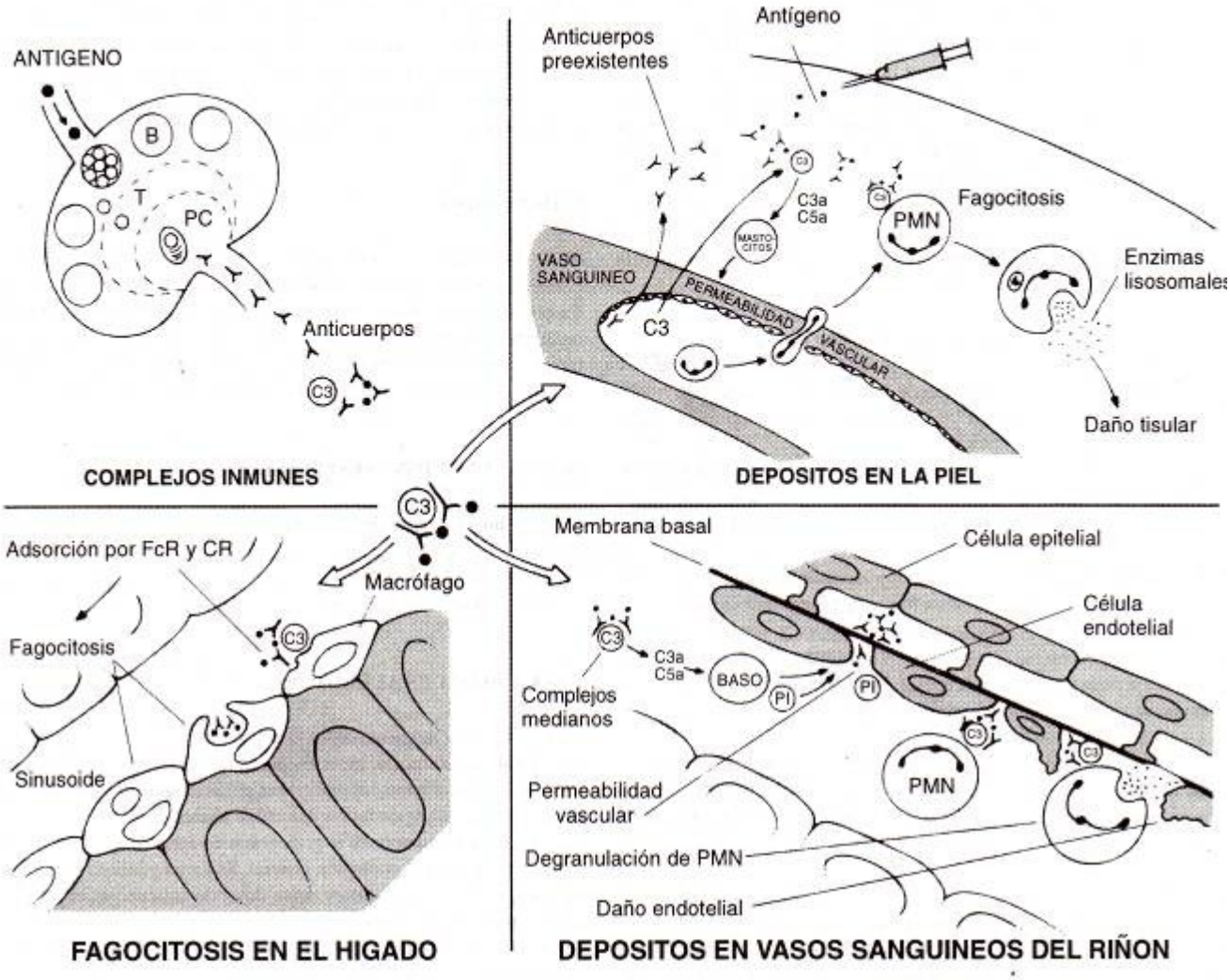
DEGRANULACION INESPECIFICA

Los péptidos derivados del complemento (C3a y C5a) y ciertas sustancias químicas (yodo, salicilatos, opiaceos) y agentes físicos (calor, frío) pueden degranular a mastocitos sin anticuerpos de por medio, en reacciones llamadas "anafilactoides".

ENFERMEDADES ALERGICAS

Originariamente atópicas, como la fiebre del heno o rinoconjuntivitis estacional, las polinosis, la rinitis perenne, el asma bronquial extrínseca, el eccema atópico, las reacciones por picaduras de himenópteros, ciertas urticarias/angioedemas debidas a alimentos y las reacciones a beta-lactámicos, componen el gran grupo de condiciones clínicas que afectan al 15 % de la población general. Su carga genética está probada y se las diagnostica certeramente dosando anticuerpos específicos contra diversos alergenos por métodos radioinmunológicos y enzimo inmunológicos (PRIST, RAST y ELISA). Las pruebas cutáneas diagnósticas de lectura inmediata son útiles si se emplean extractos alergénicos o péptidos purificados bien conocidos y no elaborados empíricamente. Los aportes de la biología molecular al estudio de esta especialidad son cotidianos y esclarecedores.

34. Complejos inmunes y enfermedades



La principal utilidad de un anticuerpo depende de su capacidad de unirse con su antígeno específico (véase capítulo 19). El destino habitual de estos complejos es la fagocitosis (abajo a la izquierda), que se halla favorecida por el complemento adsorbido a estos complejos. Este destino se trastoca si el tamaño del complejo y las proporciones antígeno-anticuerpo no son las adecuadas. Así, un tamaño mediano y un exceso de antígeno (en las infecciones crónicas y en la autoinmunidad), anticuerpos de muy baja afinidad o defectos de los sistemas fagocíticos y del complemento concurren a generar daño tisular por estos complejos nocivos. Si no son rápidamente fagocitados producen inflamación en los tejidos (arriba a la derecha) y en las paredes de los pequeños vasos (abajo a la derecha), activan al complemento y atraen a los polinucleares neutrófilos que vuelcan sus enzimas lisosomales dañinas. Los glomérulos renales son particularmente susceptibles y se produce glomerulonefritis y fallo renal.

El incremento de la permeabilidad vascular favorece a su vez el depósito de los complejos inmunes y una mayor actividad del complemento y de los PMN; así, se revela una estrecha relación en los tipos I y III de hipersensibilidad. Si hay anticuerpos contra la membrana basal, se podría aceptar la coparticipación de un tipo II con IgG citotóxica demostrable.

Complejos: son perjudiciales los de tamaño pequeño o mediano en exceso de antígeno por una gran dosis inicial o por dosis persistente (por ejemplo: infecciones crónicas) o asociados con autoanticuerpos.

Macrófagos: o células de Kupffer del hígado o de los sinusoides del bazo, remueven complejos de la sangre.

PMN: polinucleares neutrófilos cuyos gránulos lisosomales contienen poderosas enzimas antibacterianas. Al ser liberadas, causan daño tisular cercano. Esto ocurre cuando el PMN intenta fagocitar un complejo inmune fijado a un tejido determinado.

C3: principal pivote del sistema del complemento o sistema de cascadas enzimáticas involucrado en la defensa antibacteriana. El C3 es clivado por la C3 convertasa en fragmentos, C3a que activa a mastocitos y basófilos, y C3b que promueve la fagocitosis por adsorberse a receptores existentes en los fagocitos. También se producen factores quimiotácticos para PMN. El C3 puede ser clivado también por otra convertasa de la vía alternativa generada por endotoxinas bacterianas. El complemento impide la formación de grandes precipitados y solubiliza a los que ya se formaron (véase capítulo 5).

Mastocitos, basófilos y plaquetas contribuyen a aumentar la vasodilatación y permeabilidad al liberar aminas vasoactivas (véase capítulo 33).

La **membrana basal glomerular** junto con las células endoteliales y las epiteliales externas o podocitos, separan la sangre de la orina. Los complejos inmunes quedan atrapados del lado sanguíneo de la membrana basal excepto cuando los anticuerpos están específicamente dirigidos contra ella (síndrome de Goodpasture), pero los pequeños complejos pueden pasar al espacio urinario. Las células del mesangio pueden proliferar en el espacio subendotelial en un intento de remover complejos inmunes. También puede haber proliferación endotelial con espesamiento glomerular y pérdida de la función.

ENFERMEDADES POR COMPLEJOS INMUNES

El paradigma, poco visto en la actualidad, es el *fenómeno de Arthus*, inducido en la piel humana por la repetida inoculación local de un antígeno en presencia de altos títulos de anticuerpos (arriba a la derecha).

Otro ejemplo clásico es la *enfermedad del suero*, en la que la inoculación de un antisuero equino para tratar difteria o una mordedura de serpiente producirá anticuerpos contra él y en una siguiente inoculación generará complejos inmunes, que se depositan en las articulaciones y glomérulos renales dando fiebre una semana después.

SLE: lupus eritematoso sistémico, enfermedad de origen desconocido, con autoanticuerpos anti-DNA y anti-RNA, que forman complejos que se depositan en los glomérulos y en las articulaciones junto con el complemento activado. Su tratamiento con diversos fármacos tiende a la depresion inmunitaria y eventualmente a la plasmaféresis para remover los autoanticuerpos y los complejos inmunes.

Poliarteritis nodosa: enfermedad de las pequeñas arterias que afecta a diversos órganos. Algunos casos pueden deberse a complejos inmunes de antígenos de la hepatitis B con anticuerpos y complemento.

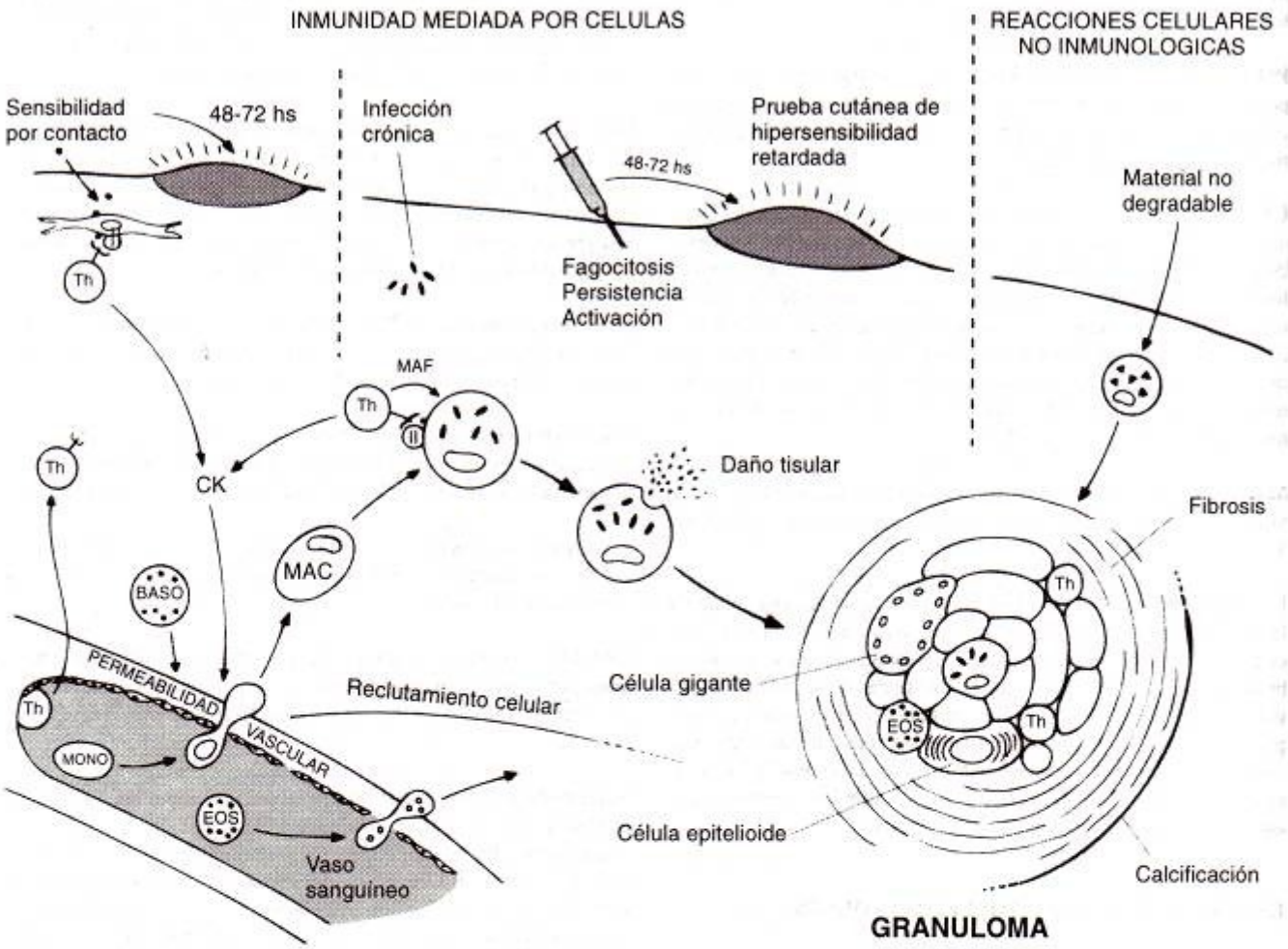
RA: artritis reumatoidea con daño local articular (tipo Arthus) y vasculitis sistémica. Si bien la causa es desconocida, los autoanticuerpos anti-IgG del isotipo IgM (factor reumatoideo) son una constante.

Alveolitis: causadas por ciertas especies de *Actinomyces* y otros hongos generan complejos inmunes (III) e infiltrados celulares (IV) responsables de su patología.

Tiroiditis (y quizás otras enfermedades autoinmunes): reconoce la participación de sus antígenos y de autoanticuerpos generados contra ellos, con daño ulterior del órgano por los complejos formados (véase capítulo 19).

Enfermedades infecciosas: las erupciones cutáneas y las nefropatías pueden ser producidas por inmunocomplejos (III) con activación del complemento. En las infecciones por gramnegativos, el shock séptico es producido por los LPS, citoquinas como el TNF y el complemento. Este último, asociado a los neutrófilos y a ciertas citoquinas, es corresponsable del síndrome de dificultad respiratoria del adulto después de traumatismos múltiples.

35. Inmunidad celular e inflamación crónica



Luego de los cambios en la permeabilidad vascular, la activación del sistema complemento y el ingreso de los polinucleares, los últimos en arribar al foco inflamatorio son los mononucleares (**linfocitos** y **monocitos**) (figura: abajo a la izquierda).

Los linfocitos son específicos en su ataque y sólo causan daño si está de por medio la disquisición entre propio y no propio (por ejemplo: trasplante de órganos), mientras que los macrófagos y monocitos, equipados con poderosas enzimas empleadas habitualmente en la degradación de células muertas y hasta de PMN deteriorados, son capaces de agredir a células sanas e incluso a otros macrófagos. Si el estímulo es persistente, se incrementa el número de macrófagos y se constituye el granuloma, que es patognomónico de una **inflamación crónica** (figura: abajo a la derecha).

Estos cambios pueden ocurrir en ausencia de una respuesta inmune específica (por ejemplo: reacciones a cuerpo extraño: arriba a la derecha), pero se ven muy incrementados por la actividad de LT específicos (izquierda), que por sus citoquinas atraen e inmovilizan a macrófagos, los cuales son activados. Cuando este proceso es beneficioso (tuberculosis en curación) se habla de **inmunidad mediada por células** (CMI); cuando los resultados no son placenteros ni felices (dermatitis por contacto o cirrosis por esquistosomas) se lo rotula como **hipersensibilidad del tipo IV** (véase capítulo 20). Para confundir más, la muerte directa de células infectadas por virus por LT citotóxicos también se llama "inmunidad mediada por células", aunque sería más adecuado hablar de "autoinmunidad mediada por células", y en el caso del trasplante de órganos, "rechazo del trasplante mediado por células". De todos modos, es raro que un tipo de daño tisular ocurra aisladamente; la interacción de celulas y de sustancias bioquímicas diversas definen a una respuesta determinada, sea esta beneficiosa o no.

INMUNIDAD MEDIADA POR CELULAS (CMI)

El contacto entre LT circulantes y su antígeno específico lleva a la liberación de citoquinas, con atracción y activación de los monocitos y otras células mieloides (véase capítulo 20). En el caso de antígenos persistentes, particularmente de las infecciones intracelulares (por ejemplo: tuberculosis, lepra, brucelosis, leishmaniasis, esquistosomiasis, histoplasmosis), puede sobrevenir inflamación crónica.

HIPERSENSIBILIDAD RETARDADA (DTH)

La característica sobresaliente de la DTH es la memoria antígeno específica, que puede ser confirmada *in vitro* por el dosaje de citoquinas como el interferón gamma, o *in vivo*, por la inyección en la piel del antígeno específico y la lectura a las 48 horas de la induración producida (por ejemplo: reacción de Mantoux con tuberculina o PPD).

Si bien DTH es sinónimo de protección, en ocasiones no lo es; si en el infiltrado los basófilos son abundantes, se habla de "hipersensibilidad de Jones Mote", de aparición rápida a las 24 horas.

HIPERSENSIBILIDAD POR CONTACTO

En esta variante de DTH, los antígenos de origen vegetal o químico son presentados por la célula de Langerhans a los LT helper, que responden a ellos con una reacción eccematosa con edema, infiltrado mononuclear, vesiculización y prurito en 48-96 horas.

INFLAMACION CRONICA NO INMUNOLOGICA

Sustancias tales como el talco, sílice, asbestos, algodón en rama, metales pesados, sales de metales y productos bacterianos como el peptidoglicano de los grampositivos dan lugar a la formación de granulomas aun en ausencia de LT.

GRANULOMAS

Son iniciados y mantenidos por el reclutamiento de macrófagos en el lugar donde está el antígeno o el material tóxico no degradable. Los inmunocomplejos son buenos estimuladores de los granulomas.

Daño tisular: causado por enzimas lisosomales liberadas por los macrófagos y por el TNF como molécula citotóxica especializada.

Células epitelioides: son grandes y se disponen en empalizadas alrededor del tejido necrótico. Derivan de los macrófagos y se especializan en la secreción enzimática más que en la fagocitosis. La CMI favorece su desarrollo.

Células gigantes: son macrófagos fusionados frecuentes en los granulomas por cuerpo extraño.

Eosinófilos: se hallan en granulomas atraídos por complejos inmunes y por citoquinas derivadas del LT.

Fibrosis: reacción conectiva alrededor del granuloma intentando su "curación" (por ejemplo: tuberculosis), que ulteriormente puede calcificarse. El complejo primario de Ghon radiológico es un buen ejemplo de ello.

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS

Hay casos en que el origen del granuloma se desconoce, lo cual sugiere un agente irritativo o inmunológico.

Sarcoidosis: se caracteriza por nódulos en el pulmón, piel, ojos, etc. Revela una depresión importante de la función T con o sin incremento de Ig.

Ileítis regional de Crohn: similar a la anterior, pero localizada en el intestino; sería una reacción autoinmunitaria contra antígenos intestinales que cruzan con antígenos bacterianos.

Colitis ulcerosa: tendría similar etiología que la anterior.

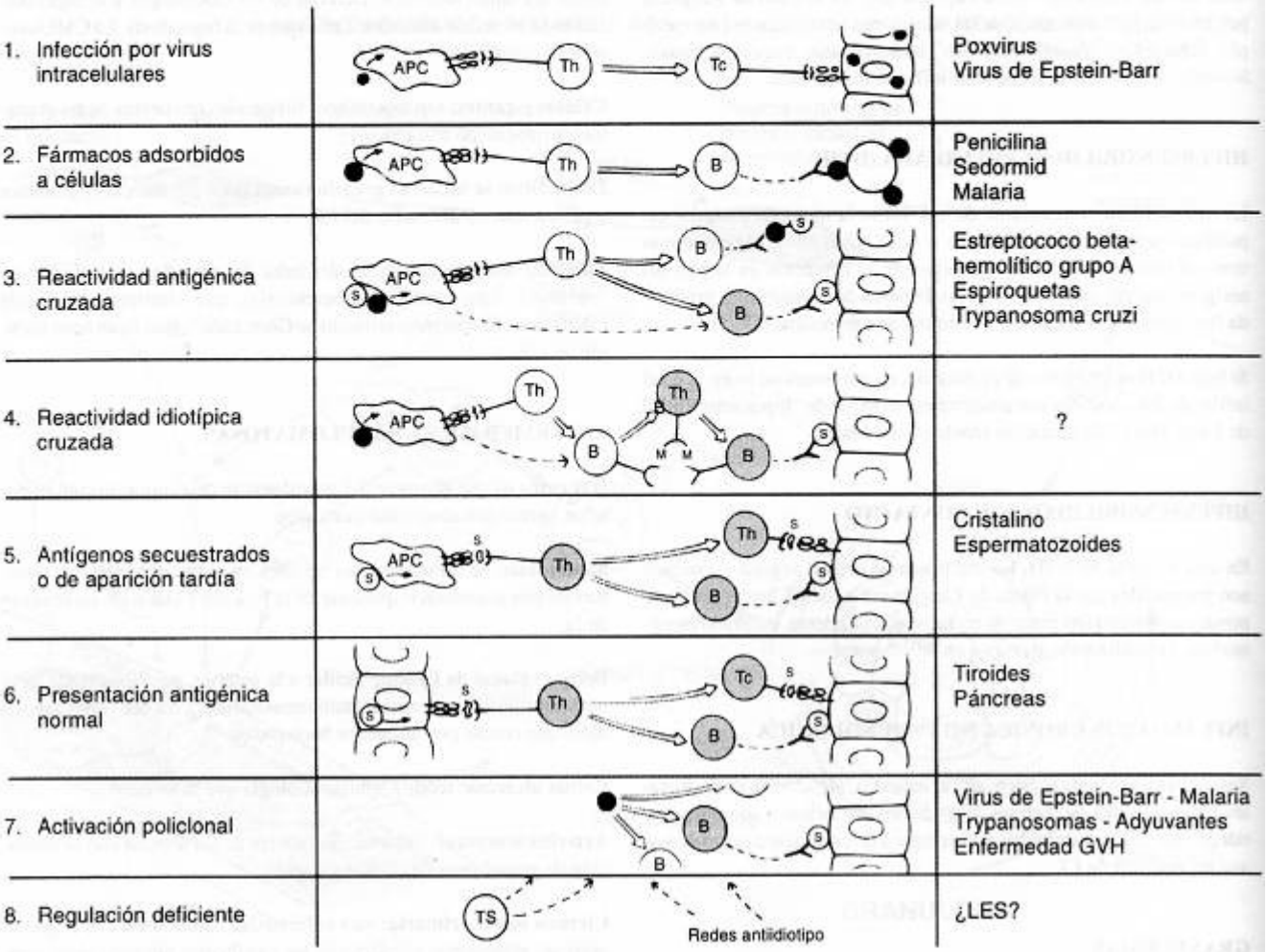
Arteritis temporal: inflamación crónica de las arterias con la formación de granulomas de células gigantes.

Cirrosis biliar primaria: rara enfermedad autoinmune con la que se aprecian granulomas alrededor de los canalículos biliares (véase capítulo 36).

Granuloma eosinófilo: los eosinófilos en ocasiones acompañan a los granulomas, como en las infecciones por vermes y en algunas enfermedades raras de los huesos.

UNIVERSIDAD DEL MAR
UNIVERSIDAD DEL MAR
BIBLIOTECA

36. Autoinmunidad



Se la podría definir como la imagen en espejo de la tolerancia, ya que es, precisamente, la pérdida de la tolerancia hacia los componentes "propios" (véase capítulo 21). Es ilusorio pensar que la causa de la autoinmunidad es única, pues los mecanismos de tolerancia pueden ser eludidos de muchas maneras.

En la figura se exponen ocho alternativas posibles, recordando que pueden actuar asociadamente. Así, en las líneas 1 y 2 se muestra cómo una célula propia presenta antígenos no propios y es destruida en el proceso de eliminación del intruso; los antígenos extraños se dibujan en negro, y los linfocitos autorreactivos aparecen sombreados. En las líneas 3 y 4, un organismo invasor que tiene antígenos comunes con el huésped incita la producción de anticuerpos contra lo "propio" (S); para que esto suceda deberán existir algunos LB autorreactivos, considerando que la eliminación clonal de éstos no siempre es eficiente (véase capítulo 21). Ocasionalmente, antígenos propios toman contacto con el sistema inmune tardíamente porque estaban "secuestrados" en lugares poco accesibles o alejados del aparato circulatorio y, por ello, es tratado como "no propio" (línea 5).

En el ejemplo 6 se ilustra cómo la presentación antigénica por células no especializadas puede dar lugar a una reactividad contra lo propio. Las células B autorreactivas pueden ser estimuladas directamente por activadores policlonales (por ejemplo: ciertos patógenos) que eluden y sobrepasan a los mecanismos disparadores usuales (línea 7). Finalmente, cualquier alteración de las redes regulatorias de los idiotipos-antiidiotipos, así como de las células supresoras y contrasupresoras, puede habilitar reacciones autoinmunes que generarían enfermedad clínica (línea 8).

El antiguo concepto de que los autoanticuerpos eran anticuerpos "mutados" no tiene asidero en la actualidad, más aún si se considera que aquellos son monoclonales. La comprensión del fenómeno autoinmunitario avanzó gracias a los experimentos en animales, en especial por: 1) la inducción de autoanticuerpos en animales normales por antigenicidad cruzada, asumiendo que ello se debería a una cooperación entre LB autorreactivos y LT no reactivos contra lo propio (línea 3); y 2) enfermedad autoinmune espontánea en ciertas cepas de animales como los ratones NZB (New Zealand Black) y los pollos OS, lo que da sustento a una multiplicidad de influencias genéticas a nivel de los LB, LT, macrófagos, tejidos blancos y hormonas (recuérdese que la autoinmunidad es más común y severa en las hembras).

INDUCCION DE AUTORREACTIVIDAD

Virus: en especial los que surgen de las células parasitadas (véase capítulos 20 y 26) y están estrechamente relacionados con las moléculas de clase I del CMH, y son reconocidos por los LT citotóxicos; otros virus como el influenza se adsorbe a los hematíes e induce la síntesis de autoanticuerpos.

Fármacos: frecuentemente se adsorben a células sanguíneas, en forma directa (por ejemplo: sedormid a las plaquetas, penicilina a los hematíes) o bien como complejos inmunes (por ejemplo: quinidina). El caso de la alta-metildopa es diferente, ya que los anticuerpos son contra antígenos celulares, como el grupo Rh, hacia el cual la tolerancia de los LB es inestable.

Antigenicidad cruzada: entre un patógeno y el huésped podría estimular la cooperación T con LB autorreactivos silenciosos ("bypass del LT"). El daño miocárdico de las infecciones estreptocócicas y de la enfermedad de Chagas es un buen ejemplo de lo expuesto.

Con el desarrollo de bancos computarizados de secuencias proteicas, algunos autoantígenos presentan secuencias comunes con algunos virus y bacterias, lo cual sugiere que una respuesta anormal a la infección podría disparar una enfermedad autoinmune.

Reactividad cruzada entre idiotipos: se basa en la demostración de: 1) LTCD4 idiotipo-específicas, y 2) exposición de idiotipos entre anticuerpos de diferente especificidad. Se podría explicar la aparición de autoanticuerpos durante infecciones que no reaccionan con el patógeno (por ejemplo: micoplasma).

Antígenos secuestrados (cristalino) o de **desarrollo tardío** (espermatozoides): no serían "vistos" por los linfocitos hasta que por daño del órgano (traumatismo ocular u orquitis viral) serían liberados.

Presentación antigénica anormal: como resultado de una infección viral, las células pueden expresar moléculas de clase II incitadas por el gamma-interferón y desarrollar una respuesta autoinmune (por ejemplo: tiroiditis).

Activación policlonal: muchos productos bacterianos (LPS) y ciertos virus (Epstein-Barr) estimulan e infectan a los LB, aun los autorreactivos, promoviendo su proliferación continua.

Regulación eficiente: fácil de aceptar y difícil de probar; en el LES se sugiere una pobre función T supresora.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Los autoanticuerpos se hallan en muchas situaciones clínicas, y son más el efecto que la causa (por ejemplo: cardiolipina en la sífilis). Se enumera una lista de enfermedades que presentan autoanticuerpos, como anormalidad principal, única o detectable.

Anemia hemolítica y trombocitopenia: son idiopáticas o por fármacos; la correlación entre destrucción celular y autoanticuerpos no es estrecha, lo cual sugiere otros mecanismos agregados.

Tiroiditis: un buen ejemplo de autoinmunidad primaria. Hay estimulación por anticuerpos contra el receptor para la TSH hipofisaria (tirotoxicosis) o inhibición funcional (mixedema) por destrucción celular mediada por células K y autoanticuerpos. La expresión anormal de clase II (DR) es frecuente.

Anemia perniciosa: es una deficiencia del factor intrinseco transportador de la vitamina B_{12} causada por autoanticuerpos contra ese factor y por destrucción autoinmune de las células parietales de la mucosa gástrica (gastritis atrófica).

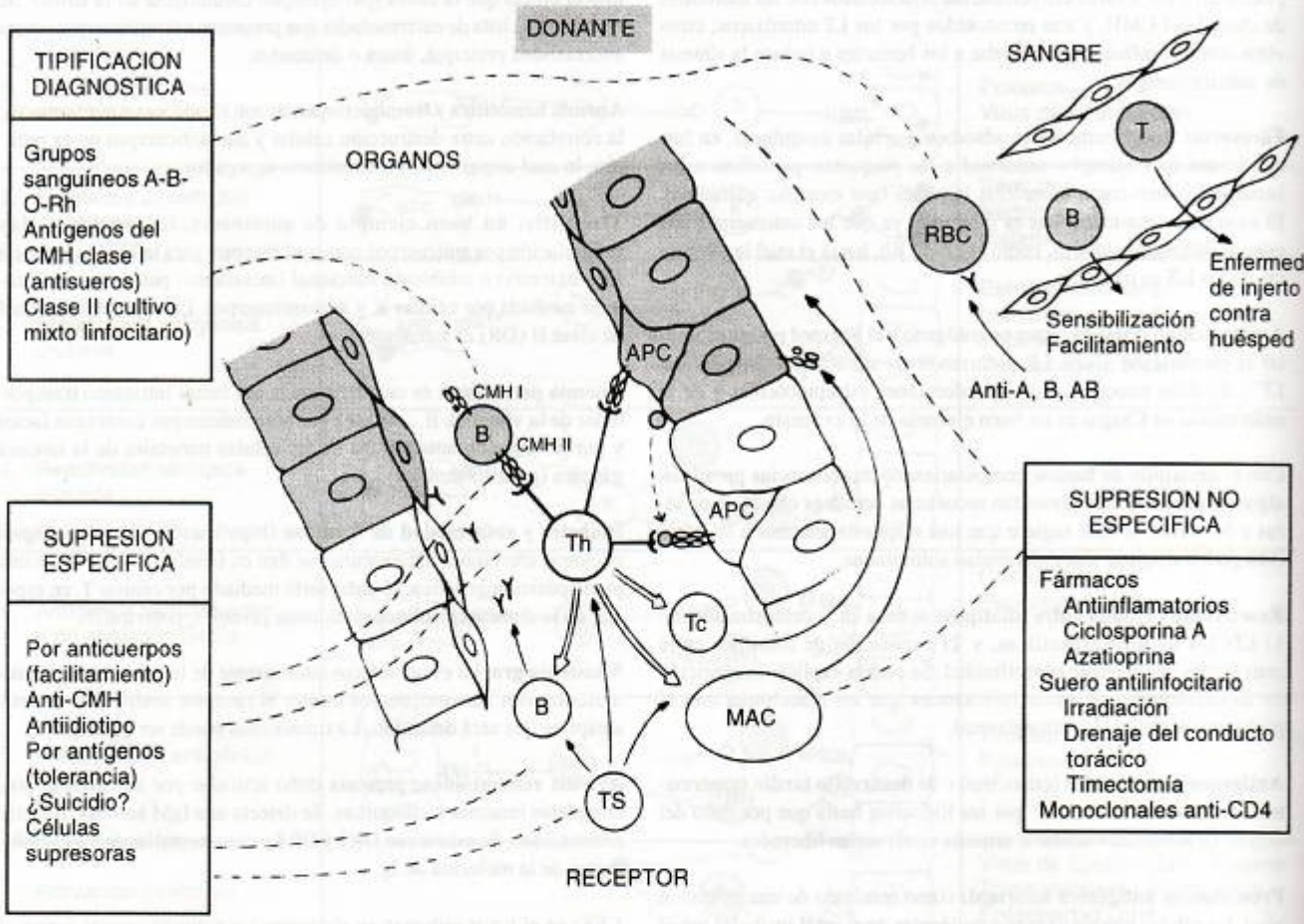
Diabetes y enfermedad de Addison (hipofunción adrenal): al igual que otras afecciones autoinmunes se dan en familias, lo que avala una predisposicion genética; el daño sería mediado por células T, en especial en la diabetes insulinodependiente juvenil (¿postviral?).

Miastenia gravis: es un defecto intermitente de la transmisión neuromuscular con autoanticuerpos contra el receptor acetilcolínico postsináptico que será destruido. La timectomia puede ser curativa (?).

Artritis reumatoidea: presenta daño articular por autoanticuerpos, complejos inmunes y citoquinas. Se detecta una IgM anti-IgG o factor reumatoideo. Se asocia con DR3 y DR4 y con anomalías de los carbohidratos de la molecula de Ig.

LES: en el lupus eritematoso sistémico los autoanticuerpos contra el ADN y el ARN y los complejos inmunes resultantes se depositan en el aparato circulatorio, dando origen a una autoinmune "no órgano específica", a diferencia de las específicas de órgano citadas más arriba. No queda claro por qué los complejos dañan diferentes órganos; quizás la presencia del antígeno sea el motivo principal.

37. **Rechazo de trasplante**



El éxito del trasplante de órganos entre gemelos idénticos (singeneico o singénico, o entre individuos genéticamente idénticos) y su rechazo en todos los otros casos (alogeneicos o alogénicos, o no idénticos dentro de la especie, y xenogeneicos o xenogénicos, o entre diferentes especies), con excepción hecha de los autogeneicos, es decir, del mismo individuo, reflejan la extraordinaria fuerza en el reconocimiento inmunológico de los antígenos de las membranas celulares dentro de la especie humana.

Este es un desafortunado, y en sentido evolutivo, impensado resultado de la especialización de los LT para detectar **alteraciones de los antígenos del CMH** del cual dependen todas las respuestas adaptativas (véase capítulos 18 y 20 para recordar el papel central del LTCD4), además del enorme grado de **polimorfismo del CMH** (diferentes antígenos en diferentes individuos) (véase capítulo 13). Parecería que los LT, al ser confrontados con moléculas del CMH no propias, las confunden con las propias más un antígeno, y en muchos casos las propias más un virus, tal como se demostró en experimentos animales. Este es, quizás, el objetivo del CMH en sí mismo; cuanto mayor sea la cantidad de variantes que contiene una especie, menos probable es que un virus no sea detectado y así pueda diezmar a toda la especie. Las diferencias entre los grupos sanguíneos también causan problemas en las transfusiones (arriba a la derecha) a causa de anticuerpos específicos; aquí el polimorfismo es mucho más restringido (por ejemplo: 6 fenotipos ABO, comparados con 10^{12} del CMH). Al igual que el sistema menor de histocompatibilidad, los grupos sanguíneos son menos polimórficos y antigénicos que el CMH. El rechazo de los trasplantes puede ser mediado por LT y/o LB con sus colaboradores inespecíficos, el complemento, los macrófagos y las células citotóxicas. Además, los anticuerpos destruyen a las células libres en la circulación y reaccionan con el endotelio vascular generando una reacción del tipo III, mientras que los LT atacan a los tumores sólidos directamente o por los macrófagos (tipo IV).

Dado que el receptor se sensibiliza a antígenos del donante, estos efectos no tienen lugar hasta una o dos semanas después y aún más, lo cual confirma que el rechazo es debido a la inmunidad adaptativa y no a la natural o innata. Un trasplante exitoso se basa hoy día (arriba, a la izquierda) en el adecuado diagnóstico de los haplotipos CMH (o HLA) entre el donante y el receptor. Cuanto más cercano sea el parentesco entre ambos más probable será lograr esa compatibilidad antigénica. Además, se agrega la apropiada supresión de la respuesta inmune residual con fármacos adecuados. Sería ideal (abajo, a la izquierda) la inducción de una falta de respuesta a los antígenos del CMH, lo cual está aún en estado experimental (véase capítulo 38).

TIPIFICACION DIAGNOSTICA

El método es sencillo para las transfusiones sanguíneas: A y/o B son detectados por aglutinación con sus antisueros específicos; esto es siempre necesario ya que los individuos normales poseen anticuerpos contra los antígenos de los cuales carecen. El grupo **Rh (Rhesus)** es tipificado para diagnosticar a mujeres potencialmente sensibilizadas que pudieran tener un embarazo incompatible con un Rh positivo (eritroblastosis fetal). Antígenos menores sólo causarían problemas a pacientes politransfundidos. Otra posible consecuencia de las transfusiones sanguíneas es la **sensibilización** a los antígenos del CMH de los LB, y en los pacientes inmunodeficientes, las reacciones trasplante contra huésped (**GVH**) desarrolladas por los LT del donante contra antígenos del receptor; esta es una complicación del trasplante de médula ósea.

Para el trasplante de órganos (por ejemplo, riñón), los antígenos del CMH también deben ser tipificados como el ABO. Para ello se realizan los tests de microcitotoxicidad usando LB (la única célula que se puede obtener fácilmente y que porta moléculas de clases I y II del CMH), antisueros monoespecíficos y complemento. Los antígenos de clase II —DP— sólo pueden ser tipificados por el cultivo mixto linfocitario, que resulta positivo con la estimulación de los LT del receptor por los LB del donante. El éxito del trasplante de riñón está estrechamente relacionado con el grado de compatibilidad entre las moléculas del CMH de clase II (DR), pero los mejores resultados entre parientes sugieren que habría otros loci menores de histocompatibilidad, quizá poco detectados aún, tal como sucede en el ratón.

RECHAZO

El hecho inicial es el reconocimiento por los LTCD4 de moléculas de clase II propias alteradas. Podría ocurrir por el contacto directo de los LB del donante o de las células presentadoras del antígeno (sombreados ambos en la figura), o bien por la captación de antígenos solubles del donante (círculos sombreados) por las células presentadoras del receptor. Ulteriormente, los LB, macrófagos y células citotóxicas se activan y destruyen al trasplante, según características peculiares para cada órgano. Se exponen algunos puntos de interés:

Trasplante renal: su rechazo puede ser inmediato, por incompatibilidad ABO o por anticuerpos preexistentes contra HLA; *agudo*, en semanas o meses, debido a la respuesta inmune, y crónico, en meses o años, debido a la reaparición del mecanismo de complejos inmunes. Sorprendentemente, las transfusiones de sangre previas al trasplante renal mejoran su supervivencia, quizás por incrementar los anticuerpos contra las moléculas de clase II del donante.

Médula ósea: su trasplante es violentamente rechazado y requiere inmunodepresión enérgica; podrían estar involucradas las NKC. Además, podrían matar al receptor mediante la reacción GVH a pesar de que la médula donada fuera liberada de sus LT.

Hígado: no es rechazado en forma tan agresiva y puede darse cierto tipo de tolerancia; la tipificación HLA no es tan importante.

Organos endocrinos: sobreviven bastante bien si previamente son cultivados o tratados para eliminar células que expresen moléculas de clase II del CMH.

Piel: es rechazada por los LT exclusivamente.

Cornea y cartílago: al ser tejidos no vascularizados, tienen el privilegio de sobrevivir sin inmunizar al huésped.

El *feto* normal es un trasplante alogénico, y la razón por la cual no es rechazado todavía se ignora, a pesar de la evidencia de posibles mecanismos, como existencia de células supresoras específicas, anticuerpos bloqueadores y factores inmunosupresores, así como propiedades especiales de la placenta (materna) y del trofoblasto (fetal).

INMUNOSUPRESION (véase capítulo 38)

No específica: se logra con los corticoesteroides, fármacos citotóxicos y ciclosporina A, que constituyen la piedra fundamental postoperatoria.

ALS: suero antilinfocitario o GAL, globulina antilinfocitaria de equino, empleados para proteger a células no linfoideas en división (médula ósea o intestino). Se prefieren los monoclonales antiCD4.

TD (conducto torácico): su drenaje y la *timectomía* se emplean en la disminución del número de linfocitos.

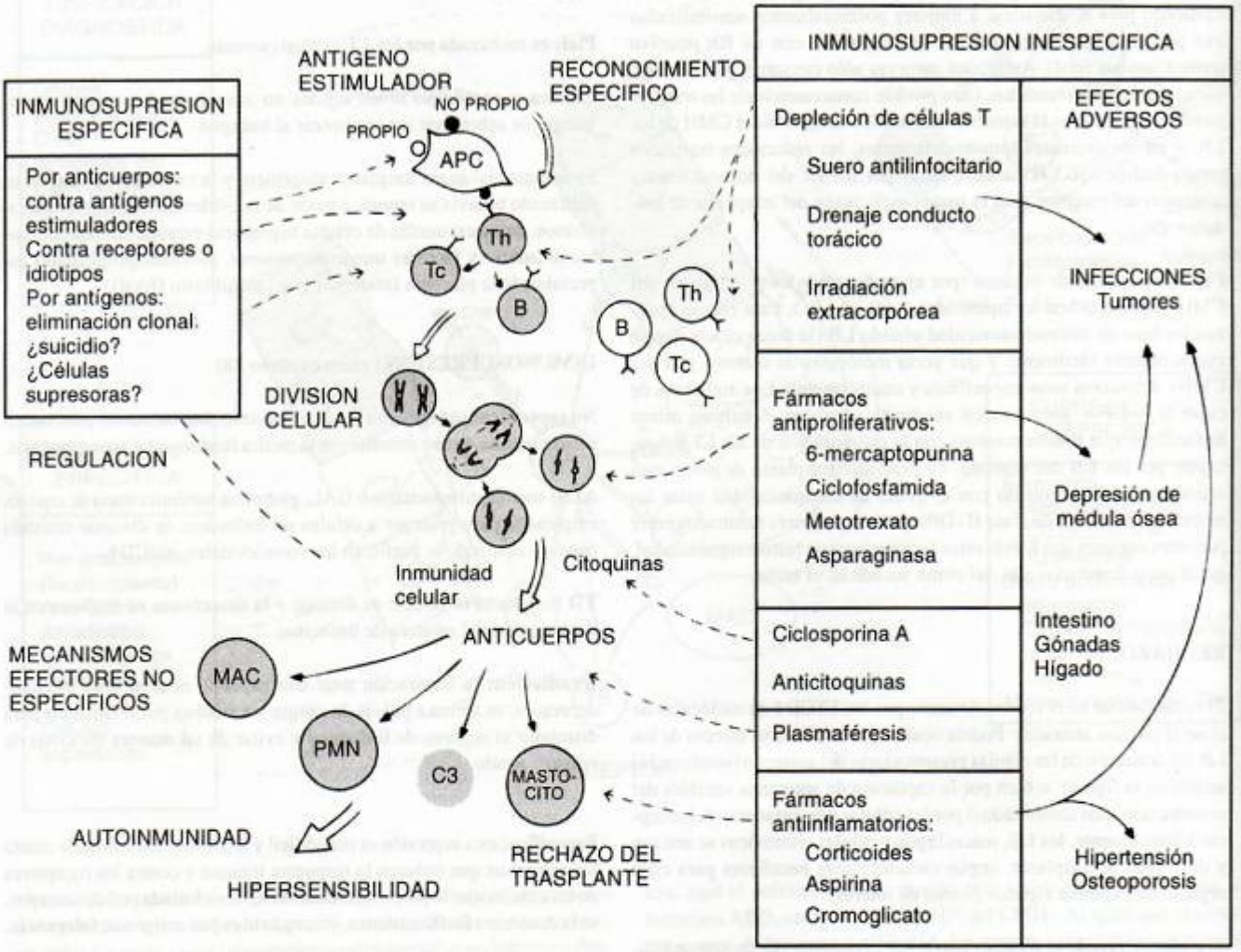
Irradiación: la irradiación total con rayos X es altamente inmunodepresora; se aplica a bolsas de sangre y a riñones por trasplantar para disminuir el número de linfocitos y evitar de tal manera las crisis de rechazo agudo.

Específica: esta supresión es más difícil y laboriosa. Está dirigida contra los antígenos que inducen la respuesta inmune y contra los receptores de las células que la propician. Cuando es desarrollada por anticuerpos, se la denomina **facilitamiento**, y cuando lo es por antígenos, **tolerancia**.

Suicidio: de LB y/o LT específicos se puede lograr *in vitro* permitiendo que se unan al antígeno ligado con un isótopo radiactivo o un fármaco tóxico y letal.

Células supresoras o anticuerpos: que al imitar a las redes de regulación, conduzcan a una tolerancia estable, aunque no se haya probado en el hombre su cabal existencia.

38. Inmunosupresión



La supresión o depresión de la respuesta inmune es una necesidad en el trasplante de órganos, pero también puede ser de valor en las enfermedades autoinmunes y en la hipersensibilidad. La mayoría de los métodos que se utilizan son inespecíficos, y su empleo está limitado por sus peligrosos efectos adversos (a la derecha, en la figura).

El objetivo es el de interferir con los LB y/o LT específicos (arriba, al centro, sombreados) sin causar daño a otras funciones vitales. Los LT pueden ser **deprimidos** por el suero antilinfocitario (ALS) y por remoción y daño de los recirculantes que en su mayoría son T; sin embargo, no sólo se anularán los linfocitos indeseables sino también muchos de aquellos útiles para la defensa antiinfecciosa (B y T no sombreados).

Los linfocitos se dividen en el curso de una respuesta a un antígeno (centro), por lo cual, muchos fármacos pueden inhibir esa **división** y ser buenos inmunodepresores (tal como ocurre en el cáncer). El peligro reside en que otros tejidos, como la médula osea y el intestino, también se verán afectados por fármacos.

El tercer punto de ataque son los **mecanismos efectores no específicos** involucrados en la inflamación (abajo en la figura), que muchas veces son los responsables del daño tisular, pero que en otras ocasiones son indiscriminadamente atacados por los fármacos, sean útiles o deletéreos.

Claramente, los linfocitos antígeno-específicos deben ser atacados por sus receptores (arriba a la izquierda), enmascarando a los antígenos que los estimulan, enmascarando o removiendo a los receptores en sí mismos, o empleándolos para enviarle a la célula una dosis "suicida" del antígeno. Se necesita tiempo e investigación para reemplazar a los métodos convencionales de inmunodepresión que se utilizan hoy en día.

INMUNOSUPRESION INESPECIFICA

ALS: suero antilinfocitario producido en equinos o conejos con linfocitos humanos separados adecuadamente. Deprime a los LT posiblemente por opsonización y ulterior fagocitosis. Tiene un empleo limitado en trasplantes de órganos. Parecen más útiles los anticuerpos contra moléculas de superficie como el CD4, que además son monoclonales.

Irradiación extracorpórea de la sangre y drenaje del conducto torácico: son medidas drásticas para deprimir a los LT recirculantes, empleadas a veces en las crisis de rechazo de trasplantes.

6-mercaptopurina (6MP) y su precursor la **azatioprina:** bloquean el metabolismo de las purinas necesarias para la síntesis del ADN. Dejando a un lado sus efectos sobre los polimorfonucleares y las plaquetas, se emplearon durante muchos años en los trasplantes de órganos y en las enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoiea y el LES.

Ciclofosfamida y clorambucil: son agentes alquilantes que se imbrican con las cadenas del ADN e impiden su replicación. La primera afecta más a los LB que a los LT y perturba la renovación del receptor Ig de los primeros. Es útil en las enfermedades autoinmunes donde los anticuerpos son factores importantes (artritis reumatoidea y LES), pero su efecto adverso sobre la fertilidad limita su empleo a personas mayores.

Metotrexato, fluorodesoxiuridina y citosina arabinósido: también inhiben la síntesis del ADN por interferencia en varios pasos.

Asparaginasa: enzima bacteriana que secuestra asparagina de linfocitos o células tumorales en división.

Ciclosporina A: es el más importante y novedoso agente inmunosupresor obtenido de un hongo. Se une a las inmunofilinas intracelulares y bloquea la síntesis de citoquinas como la IL-2 y afecta la presentación antigénica. Es muy útil en el trasplante de médula ósea y se ha convertido en el fármaco de elección en todos los trasplantes. Posee actividades antibacterianas, lo cual resulta útil en el paciente deprimido inmunológicamente. Otras tentativas de bloquear citoquinas están en ensayo, por ejemplo: empleando anticuerpos anti citoquinas o receptores solubles.

Plasmaféresis: la sangre es removida y las células son separadas del plasma y reingresadas en dextrano u otro sustituto del plasma. Es útil en las crisis agudas de miastenia gravis y del síndrome de Goodpasture disminuyendo (aunque sea transitoriamente) los niveles séricos de anticuerpos y/o complejos inmunes. Puede ser la salvación del neonato en la eritroblastosis fetal severa.

Corticoesteroides: juntamente con la ciclosporina A son los más valiosos fármacos para la inmunodepresión del órgano trasplantado y también en las enfermedades autoinmunes y por hipersensibilidad.

Actúan sobre los LT, pero su efecto más notable es sobre los macrófagos y polinucleares. La retención de sodio, la hipertensión, la pérdida de calcio y la osteoporosis son los efectos adversos más destacados

Aspirina, indometacina, cromoglicato de sodio: son agentes antiinflamatorios no esteroideos de empleo cotidiano en enfermedades autoinmunes y por hipersensibilidad (véase capítulo 33).

INMUNOSUPRESION ESPECIFICA

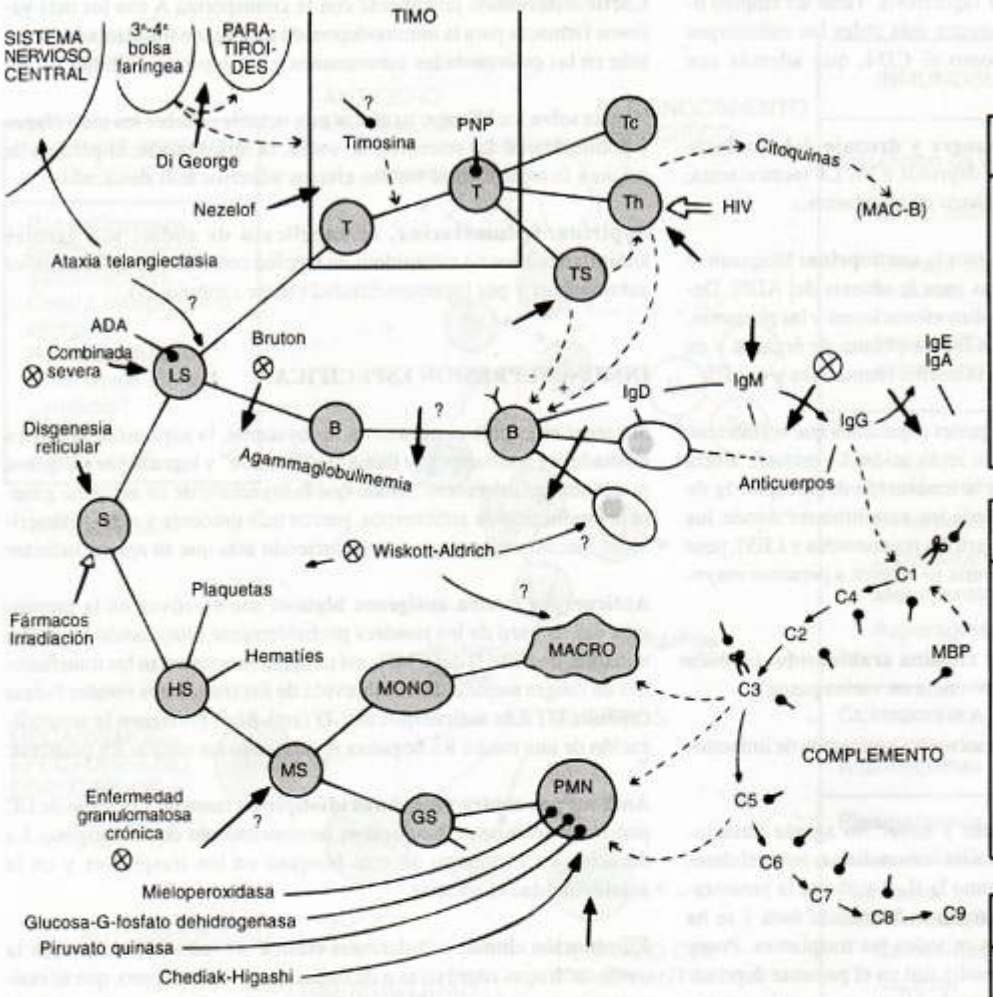
Sin tener en cuenta el mecanismo subyacente, la supresión específica mediada por anticuerpos se llama "facilitación" y lograda por antígenos se denomina "tolerancia". Dado que la inyección de un antígeno genera la producción de anticuerpos, parece más prudente y sensato describir el mecanismo que se está produciendo más que su agente inductor

Anticuerpos contra antígenos blanco: son efectivos en la prevención del rechazo de los tumores probablemente bloqueando los determinantes de clase II del CMH; así también funcionarían las transfusiones de sangre mejorando la sobrevida de los trasplantes renales (véase capítulo 37). Los anticuerpos anti-D (anti-Rho) previenen la sensibilización de una madre Rh negativa removiendo las células Rh positivas.

Anticuerpos contra receptores idiotípicos: tanto de LB como de LT, podrían teóricamente bloquear el reconocimiento de un antígeno. La duración en el tiempo de este bloqueo en los trasplantes y en la autoinmunidad es incierta.

Eliminación clonal: o "tolerancia clásica",es inducida *in vitro* por la unión de drogas citotóxicas o de radioisótopos al antígeno, que se concentra luego en la superficie celular específica. Esta terapia retiariana (designada así por los romanos que cazaban a sus víctimas con una red y luego las mataban con una lanza) fue lograda *in vivo* en algunos modelos. Es posible que la supresión con fármacos (por ejemplo: ciclosporina A o ciclofosfamida) en presencia del antígeno contenga algún elemento de esta eliminación clonal específica.

39. Inmunodeficiencias



CONSECUENCIAS DE LA INMUNODEFICIENCIA

DE LOS LT

Virus: vaccinia, sarampión, citomegalovirus
Hongos: candida
Protozoos: pneumocystis
Bacterias: tuberculosis - BCG
Tumores
Autoinmunidad

DE LOS ANTICUERPOS Y DEL COMPLEMENTO

Bacterias: cocos piógenos gramnegativas capsuladas
Protozoos: pneumocystis
Tumores
Artritis reumatoidea

Autoinmunidad
Alergia
(IgA)

DE LOS GRANULOCITOS Y MONOCITOS

Bacterias: Gram + - Gram – Capsuladas
Hongos: Candida albicans
Granulomas (EGC)

Una respuesta inmune normal y eficiente depende de la interacción de gran número de células con moléculas diversas y con genes reguladores; por lo tanto, una falla en alguno de estos pasos redundará en un **defecto** de la respuesta y, con más precisión, en un incremento más o menos importante de la susceptibilidad a las infecciones (a la derecha en la figura). Estas enfermedades pueden expresar patrones diferentes en la medida en que afectan a células T (arriba anticuerpos y/o complemento (centro) y células mieloideas (abajo).

Las inmunodeficiencias pueden ser **secundarias** a la acción de un agente externo (por ejemplo: radiaciones, fármacos tóxicos, virus como HIV) o bien de una enfermedad no inmunológica (por ejemplo: desnutrición, vejez, ciertos tumores), de tal manera que, solucionada la causa (de ser factible), se corrige la deficiencia. También pueden ser primarias, las menos frecuentes, debidas a alteraciones de las células involucradas en la respuesta inmune. Es notable cuántas de ellas están ligadas al cromosoma X (heredadas por los niños de sus madres) (se marcan con una X en la figura), lo cual sugiere que ese cromosoma posee importantes genes desde el punto de vista inmunológico. En algunos casos, la diferenciación celular queda interrumpida en un estadio determinado (flechas negras), pero lo habitual es la mezcla de defectos parciales y aparentemente desconectados. En unas pocas enfermedades, el producto genético alterado puede ser identificado (por ejemplo, componentes del sistema del complemento, enzimas de los polimorfonucleares y de los linfocitos —en círculos negros—). Es de esperar que esta lista se amplíe para una adecuada clasificación sobre bases bioquímicas y para valorar la posibilidad de una terapia de reemplazo.

La incidencia de las inmunodeficiencias depende de lo que definimos como normal. Algunas deficiencias muy obvias se hallan en 1/1000 personas, pero se estima que este valor sería muy bajo si se juzga críticamente la frecuencia con que muchas personas normales fallecen de resfriados, irritaciones de garganta, forunculosis, etc. La base inmunológica de las enfermedades menores dista mucho de ser conocida y es un terreno cuya superficie recién ha sido explorada (véase capítulos 4 y 9).

DEFECTOS QUE COMPROMETEN A VARIOS TIPOS CELULARES

Ret. dys: disgenesia reticular que afecta a las células troncales, no compatible con la sobrevida pocos dias después del nacimiento.

SCID: inmunodeficiencia combinada severa, en la cual tanto los LB como los LT son defectuosos. Algunos casos son ligados al X y otros son debidos a la falta de una enzima, la adenosina-desaminasa (ADA), que puede ser tratada con un trasplante de médula ósea. En algunas oportunidades, las moléculas de clases I y II pueden estar ausentes en los linfocitos y constituir el síndrome del linfocito desnudo.

Atax. tel.: ataxia telangiectasia, una combinación de defectos de la piel, cerebro, LT e inmunoglobulinas, especialmente la IgA. Se debería a una deficiencia de la reparación del ADN.

Wisk. Ald.: síndrome de Wiskott-Aldrich, combinación de eccema, deficiencias plaquetarias y ausencia total de respuesta a los polisacáridos (¿un defecto LB?).

DEFECTOS QUE COMPROMETEN PREDOMINANTEMENTE A LOS LT

Di George: síndrome caracterizado por ausencia de timo y de paratiroides, con mal desarrollo de la tercera y cuarta bolsa faríngea y sus órganos derivados. Rara, pero muy seria; respondería al trasplante tímico.

Nezelof: síndrome muy similar al anterior, pero con paratiroides normales y a veces defectos en los LB.

PNP: purina-nucleósido-fosforilasa que se halla en los LT. El déficit de esta enzima causa la acumulación de nucleósidos, especialmente desoxiguanosina, que dañan al LT. Con bajas concentraciones de desoxiguanosina, los T supresores son más sensibles que los otros subtipos.

HIV: su infección destruye progresivamente a los LTCD4 debilitando la respuesta inmune (véase capítulo 40). Otros virus, como el del sarampión, deprimen temporariamente las funciones T; éstas afectan a la larga la síntesis de anticuerpos.

Citoquinas: el defecto o los defectos de sus receptores son raros, pero el de la IL-2 fue descripto. También se observaron defectos en algunas moléculas de adhesión.

DEFECTOS QUE AFECTAN PREDOMINANTEMENTE A LOS LB

Agammaglobulinemia o hipogammaglobulinemia: puede reflejar la falta de LB (enfermedad de Bruton), su falla en la diferenciación a plasmocitos o selectivamente la incapacidad de sintetizar un isotipo (IgA), y a veces IgM o IgG. En ocasiones se detectan anormalidades de los LTCD4 y/o LTCD8.

Autoinmunidad: alergias y poliartritis son muy comunes en los pacientes con deficiencias de anticuerpos, mientras que los defectos de LB y LT incrementan el riesgo de la aparición de tumores.

DEFECTOS DEL COMPLEMENTO

Todos los componentes del sistema pueden ser genéticamente deficitarios a veces hay una completa carencia y a veces un nivel reducido en forma importante, lo cual sugiere un defecto más regulatorio que estructural. La carencia de los inhibidores causa problemas clínicos serios; por ejemplo: el del C1 lleva al angiedema heredofamiliar; el del C3b, a muy bajos valores de C3. Los defectos de C1,C4 y C2 predisponen a enfermedad por complejos inmunes y LES,mientras que C5-C9 lleva a infecciones por neisserias. La deficiencia de C3 es la más seria y rara vez compatible con la vida (véase capítulo 5).

Los bajos niveles de la MBP o proteína ligadora de manosa predispone a los niños a infecciones severas.

DEFECTOS QUE COMPROMETEN A CELULAS MIELOIDES

CGD: enfermedad granulomatosa crónica, ligada al cromosoma X, con defectos en los pasos metabólicos del oxígeno que involucran a un citocromo, lo cual lleva a infecciones crónicas por bacterias que no producen peróxido (catalasa positivas) y por hongos como *Aspergillus*. En un menor número de casos, hay una forma no ligada al X.

Mieloperoxidasa, G6PD (glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa: la piruvatoquinasa y otras enzimas de los polimorfonucleares pueden ser genéticamente deficientes y causar infecciones bacterianas recurrentes y algunas micosis.

Ched. Higashi: en el síndrome de Chediak-Higashi los polinucleares contienen gránulos grandes, pero no producen fagolisosomas adecuados. La quimiotaxis leucocitaria puede estar disminuida (síndrome del leucocito perezoso).

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

Edad: la inmunidad tiende a ser más frágil en los primeros años y en la ancianidad; en el primer caso, la inmunidad pasiva por anticuerpos maternos desempeñan un papel importante.

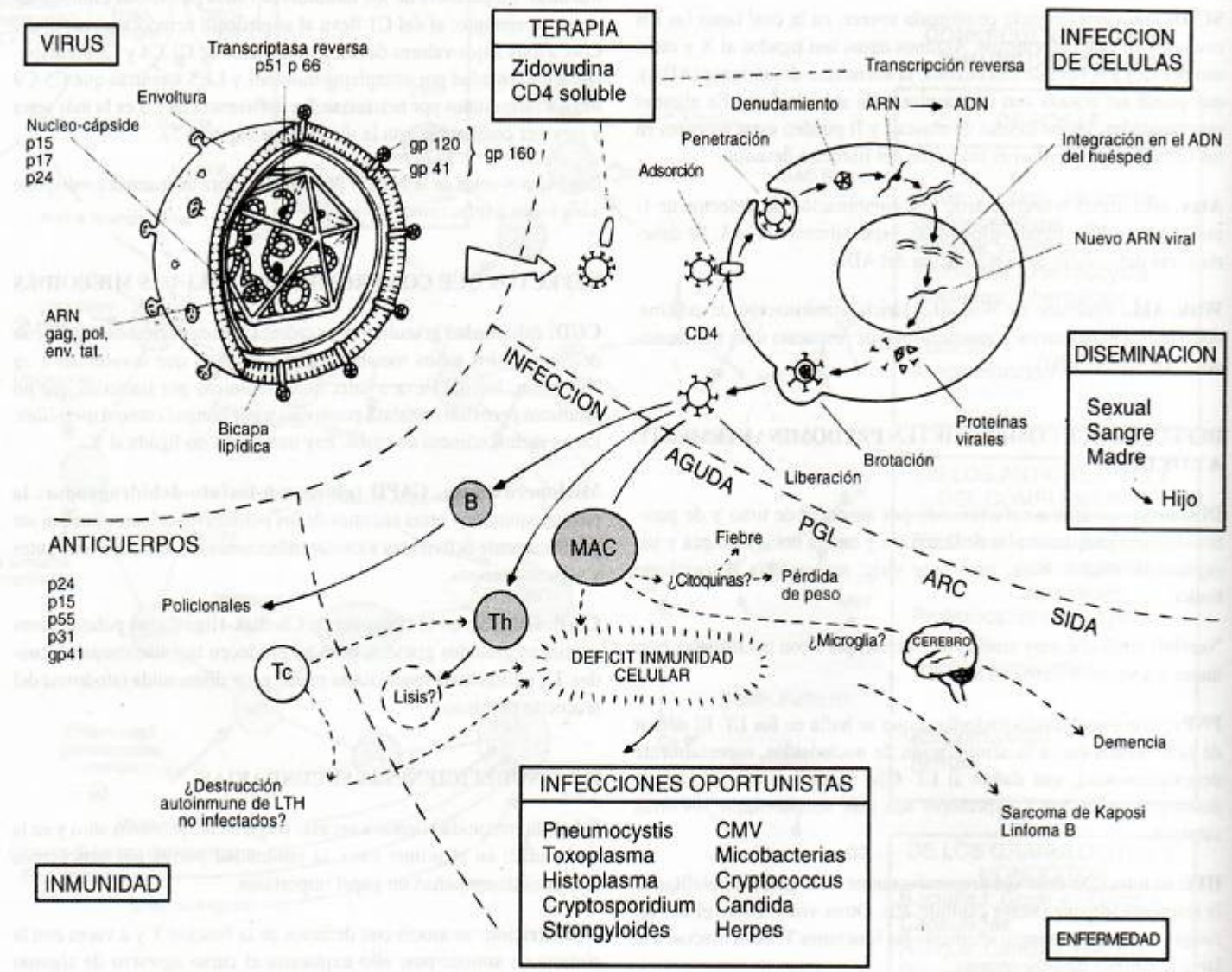
Desnutrición: se asocia con defectos de la función T y a veces con la síntesis de anticuerpos; ello explicaría el curso agresivo de algunas infecciones virales (como el sarampión) en países tropicales. Es importante una buena ingesta proteica, calórica, vitamínica y de minerales como el cobre, cinc y hierro.

Fármacos: pueden causar inmunodeficiencia por tratamientos supresores y por ingesta no intencional (véase capítulo 38).

Infecciones: la depresión inmunitaria se detecta en un sinnúmero de enfermedades infecciosas y es aprovechada por el patógeno para su escape o evasión (véase capítulos 25 y 30). En la actualidad, la infección más preocupante es la producida por el HIV o virus de la inmunodeficiencia humana, que afecta a los LTCD4 en forma letal y compromete de tal manera la respuesta humana seriamente.

Tumores: la enfermedad de Hodgkin, el mieloma y las diferentes leucemias se asocian a menudo con depresion inmunológica; es difícil saber cuál es causa y cuál efecto.

40. Virus de la inmunodeficiencia humana y SIDA



En el verano de 1981, el CDC (Centro de Control de Enfermedades) de Georgia, Estados Unidos, tomó conocimiento que la demanda por un fármaco para tratar una rara enfermedad, la neumonía por *Pneumocystis carinii*, se había incrementado notablemente. Los afectados eran homosexuales, drogadictos por vía venosa y hemofílicos transfundidos reiteradamente con productos sanguíneos. Se sospechó estar ante un nuevo agente infeccioso productor de una nueva epidemia, cuya magnitud superaba a todas las otras epidemias de la historia. La enfermedad fue bautizada como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), dado que lo esencial era la instalación lenta y progresiva de un déficit inmunológico, que al facilitar las infecciones oportunistas, llevaba inexorablemente a la muerte.

En 1984, se detectó el virus productor (HIV) o virus de la inmunodeficiencia humana, perteneciente a la familia Retroviridae (ARN), poseedor de una enzima muy importante como es la transcriptasa reversa, que le permite copiar su ARN en ADN y luego integrarse al núcleo de la célula infectada, principalmente LTCD4 y macrófagos. Los primeros son la célula blanco por excelencia, mientras que los segundos se comportan como depósito de viriones y diseminadores involuntarios de éstos aunque se vean afectados por la infección en grado menor. El HIV posee genes que le posibilitan modificar sus antígenos, lo cual hace que la inmunidad protectora y las vacunas sean de poca utilidad. En el desarrollo completo del SIDA parecerían intervenir otros factores no muy bien determinados aún (por ejemplo: "long-time survivors" o sobrevivientes de largo tiempo).

HIV 1 y 2: son los virus del SIDA (genoma ARN doble cadena), relacionados con el SIV (virus simiano o de los monos) y con otros retrovirus como HLTV I y HLTV II, productores de leucemias T.

Gag: gen que codifica las proteínas del core p17, p24, p15.

Pol: gen para varias enzimas incluida la transcriptasa reversa.

Env: gen para la proteína de la envoltura gp 160, esencial para ingresar a la célula a través del CD4 de los LT y macrófagos.
Gag, Pol y Env se hallan en todos los retrovirus.

Tat, rev, vif, nef: genes únicos para HIV que pueden incrementar e inhibir la síntesis viral.

Transcriptasa reversa: es esencial para traducir en el ADN la copia del ARN viral. Así, se integra al ADN de la célula y luego genera nuevas copias del ARN viral original. Después del ensamblado, sale por brotación e infecta otras células.

Infección aguda: unas pocas semanas después de la primoinfección con HIV, el paciente desarrolla un síndrome "gripal", aunque el 80 % es asintomático.

PGL: una polilinfoadenopatía progresiva y generalizada se produce en algunos pacientes; serían un medio camino al SIDA.

ARC o complejo relacionado con el SIDA: se presenta con fiebre prolongada, pérdida de peso, sudores profusos e infecciones recurrentes.

SIDA: el cuadro clínico completo involucra a los signos y síntomas mencionados más arriba con el agregado de las infecciones oportunistas que ponen en peligro la vida y la aparición de tumores. Los síntomas cerebrales pueden aparecer y llevar a la demencia. El número estimado de pacientes infectados que evolucionan al SIDA se halla entre el 50 - 100 %, pero se debe recordar que la infección es lenta y puede tener una sobrevida larga. Al 1° de enero de 1996, los casos de SIDA acumulados en todo el mundo ascienden a 10.375.000, con 9.223.000 de muertes y 30.647.000 de infectados entre adultos y niños.

Sarcoma de Kaposi: es un tumor de la piel diseminado que se origina en el endotelio de los linfáticos; se discute la causa por la cual es tan común en el SIDA, cuando la rareza y su localizacion geográfica son sus características habituales.

Células T: son las más afectadas por el HIV, y los LTCD4 descienden en la sangre a medida que la enfermedad progresa conduciendo a toda una falla importante en la respuesta inmune. Pero, como sólo el 1 % de los LTCD4 están realmente infectados, su descenso se debería a otros mecanismos además de la acción citopatogénica del virus (por ejemplo: autoinmunidad).

Mac: los macrófagos y las células presentadoras del antígeno, así como la microglia son probablemente el mayor reservorio del HIV.

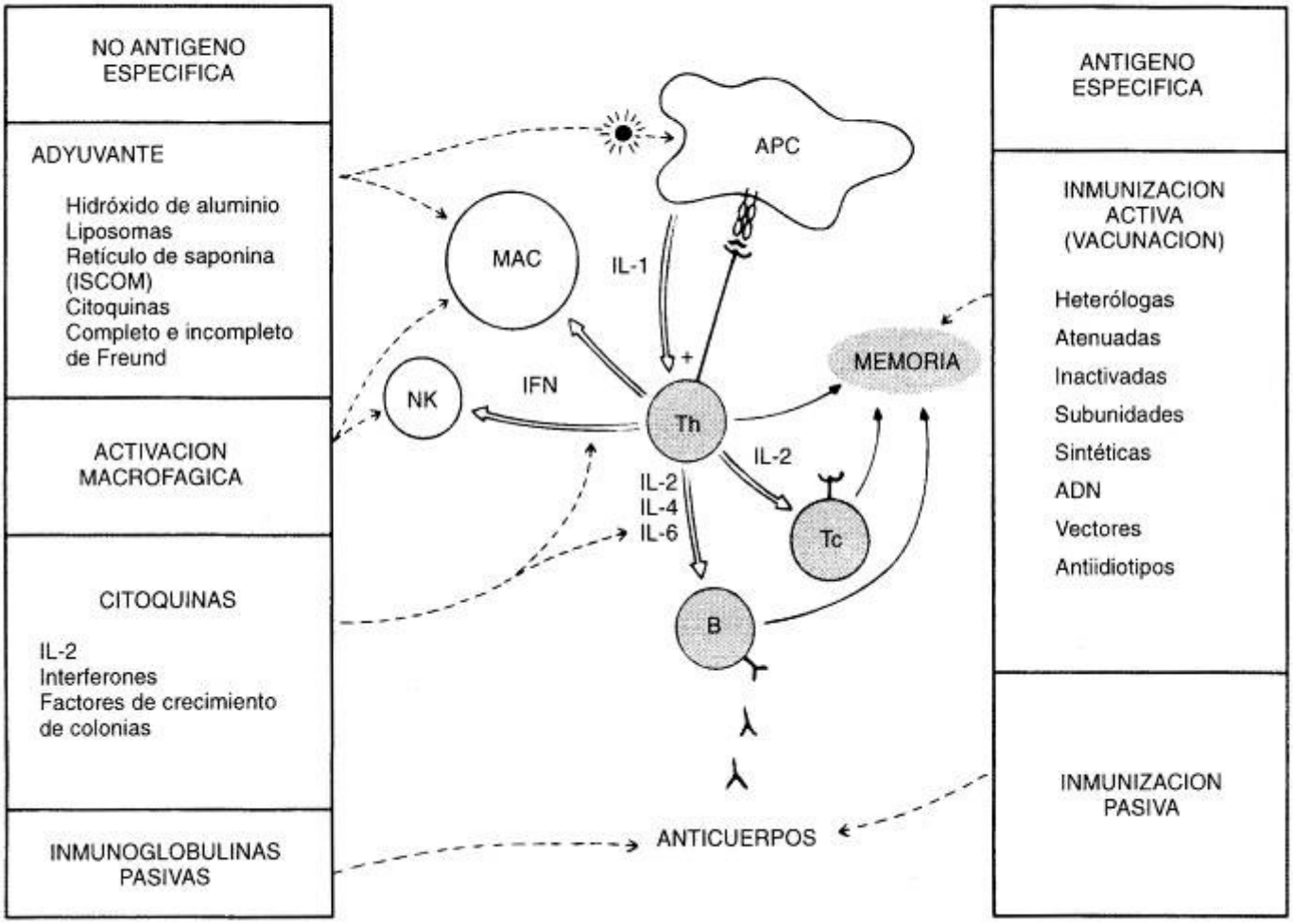
Transmisión: fundamentalmente por relaciones sexuales tanto homosexuales como heterosexuales, aunque la sangre infectada y la drogadicción por vía venosa también son motivo de contaminación. No toda exposición al HIV lleva a la infección, pero se considera que un inóculo de 10 viriones es suficiente para ello.

Patología: si bien el HIV es un virus lítico, tanto los LT infectados como los vírgenes mueren. Se asume que factores tales como la autoinmunidad contra CD4, la citotoxicidad de CD8, un desequilibrio de citoquinas, una inadecuada apoptosis, la fusión de células y las moléculas CD4 solubles, participarían en esa destrucción.

Inmunidad: se sintetizan anticuerpos contra las p24, p41 y gp120, con activación de LB policlonal e hipergammaglobulinemia. Se hallan CD8 y NK citotóxicos contra células infectadas con HIV, que, según modelos experimentales, podrían ser protectores. Sin embargo, la variación antigénica transforma a estas respuestas en poco efectivas.

Terapia: de valor parece ser la zidovudina (AZT) que bloquea a la transcriptasa reversa. El síndrome de Kaposi parece responder al IFN alfa. Las infecciones oportunistas requieren intenso tratamiento y mucha dedicación. Las vacunas están en experimentación.

41. Inmunoestimulación y vacunaciones



En la mayoría de los animales la combinación entre resistencia natural y estimulación de las respuestas adaptativas por un antígeno es suficiente para protegerse de las infecciones comunes, en caso contrario, la especie no sobreviviría. Sin embargo, el sistema inmune tiene sus defectos, y éstos pueden ser superados por medios artificiales. Los mecanismos inmunes naturales actúan ante un estímulo determinado en forma rápida o lenta, pasando del éxito (por ejemplo: contra algunos parásitos y tumores) a un punto en que sólo la **inmunoestimulación inespecífica** logra balancearlos (figura: arriba a la izquierda).

Las respuestas inmunes adaptativas, por otro lado, adolecen de una lentitud inicial, de tal modo que los niveles de anticuerpos llegan demasiado tarde para prevenir la muerte o la discapacidad inducida por el patógeno (por ejemplo: tétanos, polio), aunque sus sobrevivientes sean resistentes a aquel

Aquí, la **inmunización específica** es la respuesta. Puede ser activa (arriba a la derecha), donde el antígeno es empleado con seguridad en la generación de memoria inmunológica, ayudado en algunos casos por el agregado de *adyuvantes* o estimulantes no específicos (arriba a la izquierda), *pasiva*, en la cual los anticuerpos preformados son inyectados (sueros hiperinmunes), con una vida media más corta, pero una acción más rápida. A veces es posible incrementar la respuesta inmune aumentando el nivel de varios *mediadores* solubles (al centro a la izquierda).

Finalmente, cuando algunos componentes del sistema inmune son deficientes (véase capítulo 39), se intenta su corrección mediante el reemplazo con citoquinas, enzimas, hormonas, células u órganos. Quizás el reemplazo de genes defectuosos sea en el futuro más provechoso que esos intentos de la actualidad. Sin embargo, todos los días aparecen nuevos estimulantes del sistema inmune, que deberán ser juiciosamente probados antes de descartarlos o aceptarlos totalmente.

Adyuvantes: son elementos que incrementan la respuesta a un antígeno dado al mismo tiempo. Parecen aumentar y prolongar la fagocitosis macrofágica y la presentación antigénica ulterior. Son ejemplos: los aceites minerales, el hidróxido de aluminio, y más recientemente, los liposomas o vesículas lipídicas sintéticas y los ISCOM o retículo de saponina. El más poderoso y clásico es el de Freund completo, que es lesivo para los tejidos humanos, por lo cual no debe ser utilizado en vacunas humanas. Fracciones de la pared de las micobacterias (por ejemplo: muramilpéptido) y de ciertas plantas (por ejemplo: saponina) son los más promisorios; algunas citoquinas tienen propiedades adyuvantes (por ejemplo: IL-1, IL-2, IL-12 e IFN gamma).

Activación macrofágica: las micobacterias (BCG), corinebacterias y endotoxinas aumentan las funciones del macrófago, incluida la citotoxicidad contra los tumores. Muchos adyuvantes hacen lo propio y también estimulan al LT por las citoquinas. El factor de necrosis tumoral ha decepcionado como agente antitumoral (véase capítulo 31).

Terapia de reemplazo: en la inmunodeficiencia combinada severa, el trasplante de médula ósea restituye la función normal; cuando la ADA (adenosina-desaminasa) falta, su administración a través de transfusiones de sangre restablece la actividad. El trasplante de timo es útil en el síndrome de Di George y las hormonas tímicas se emplean en varios estados con déficit T.

Citoquinas: el interferón, las interleuquinas y otras citoquinas tienen gran potencial y futuro al incrementar la actividad de sus respectivas células blanco. Las NKC son particulamente susceptibles a la activación por el interferón y la IL-12. El interferón alfa resultó útil en algunas infecciones virales y en pocos tumores. El factor de transferencia de Lawrence también fue de utilidad en algunas deficiencias T, aunque se discute si actúa en forma específica o inespecífica.

INMUNIZACION PASIVA

Anticuerpos: en pacientes expuestos a una determinada enfermedad, la administración de sueros hiperinmunes puede ser su salvación. Como ejemplos sirvan el tétanos, la difteria, las mordeduras de serpientes y la hepatitis B. En un principio, estos inmunosueros se elaboraron en animales grandes como los caballos por su alto rendimiento, pero su administración al hombre produjo serios episodios de enfermedad del suero (véase capítulo 34). De ahí que se prefiera el suero humano de convalecientes o de pool de donantes voluntarios sanos. En las deficiencias de anticuerpos, la gammaglobulina humana provee buena protección contra las infecciones. El futuro aguarda a los anticuerpos monoclonales contra toxinas microbianas y otros antígenos.

INMUNIZACION ACTIVA (VACUNAS)

El vocablo vacuna fue implantado por Pasteur en homenaje a Jenner por su descubrimiento relacionado con el virus de la vaccinia (viruela). Se aplica a todos los antígenos que inducen inmunidad específica protectora que mitiga los efectos de la infección subsecuente. Se aplican tan temprano como sea posible, según la prevalencia de los patógenos en el lugar de que se trate, y se deberá recordar que el niño tiene el sistema inmune inmaduro al nacer y que posee anticuerpos maternos transferidos pasivamente (IgG) a través de la placenta, que lo protegen hasta un máximo de 6 meses. La lecha materna también confiere protección por anticuerpos-IgA.

Vacunas heterólogas vivas: producen una enfermedad muy leve, que induce una respuesta protectora, tal como lo ejemplifica la vaccinia que posibilitó eliminar a la viruela de la faz de la Tierra.

Vacunas vivas atenuadas: las virales (sarampión, paperas, rubéola, fiebre amarilla, Sabin de la polio o bacterianas (BCG) producen enfermedad leve con excelente protección. En los inmunodeficientes se contraindica su aplicación.

Vacunas inactivadas: se emplean cuando no es posible atenuarlas. Incluyen a la rabia y la influenza entre las virales y a *Bordetella pertussis* y *Vibrio cholerae* entre las bacterianas. Las vacunas muertas son más seguras, pero menos eficientes y hasta ejercen un efecto adyuvante al administrarlas juntamente con otras (por ejemplo: la "triple bacteriana" contra el tétanos, difteria y coqueluche).

Toxoides: son las toxinas bacterianas inactivadas por el formol que conservan su capacidad antigénica y perdieron su patogenicidad (por ejemplo: tétanos y difteria).

Polisacáridos capsulares: inducen respuesta efectiva de anticuerpos contra meningococo, neumococo y *Haemophilus influenzae*.

Subunidades virales: como el caso del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBs Ag), que es muy eficaz, pero costoso.

Vacunas sintéticas: se realizan enormes esfuerzos para producir vacunas con antígenos microbianos puros, por métodos químicos o por ingeniería genética. Ciertas vacunas antiidiotipo pueden ser útiles. (véase capítulo 22). En el futuro, estas vacunas podrían reemplazar a las clásicas.

ADN, vectores: una interesante idea es la de insertar genes de un microorganismo en otro menos virulento, tal como, vaccinia o salmonella, los que luego se comportarán como vacunas vivas para ese antígeno. Ultimamente, se detectó que la inyección del ADN modificado podía ser útil en esta estrategia.

42. Cuadro comparativo de los tamaños entre patógenos, células y anticuerpos

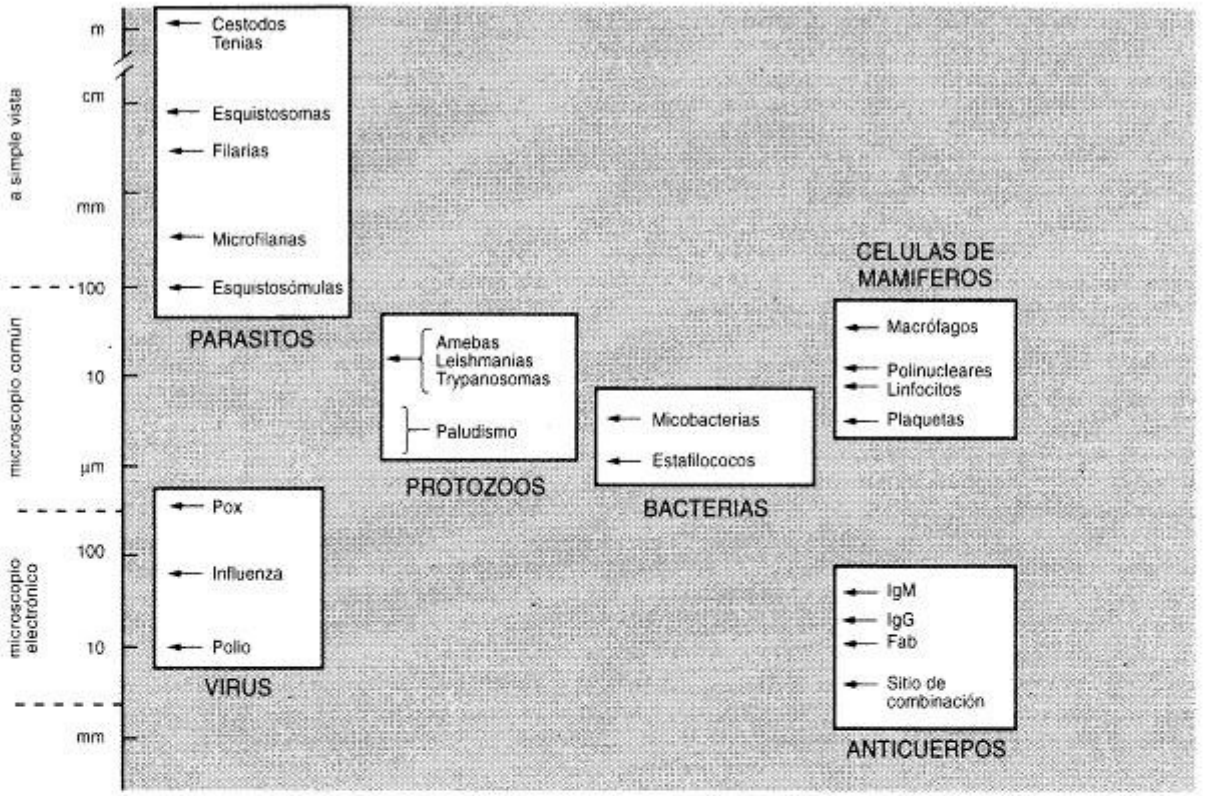
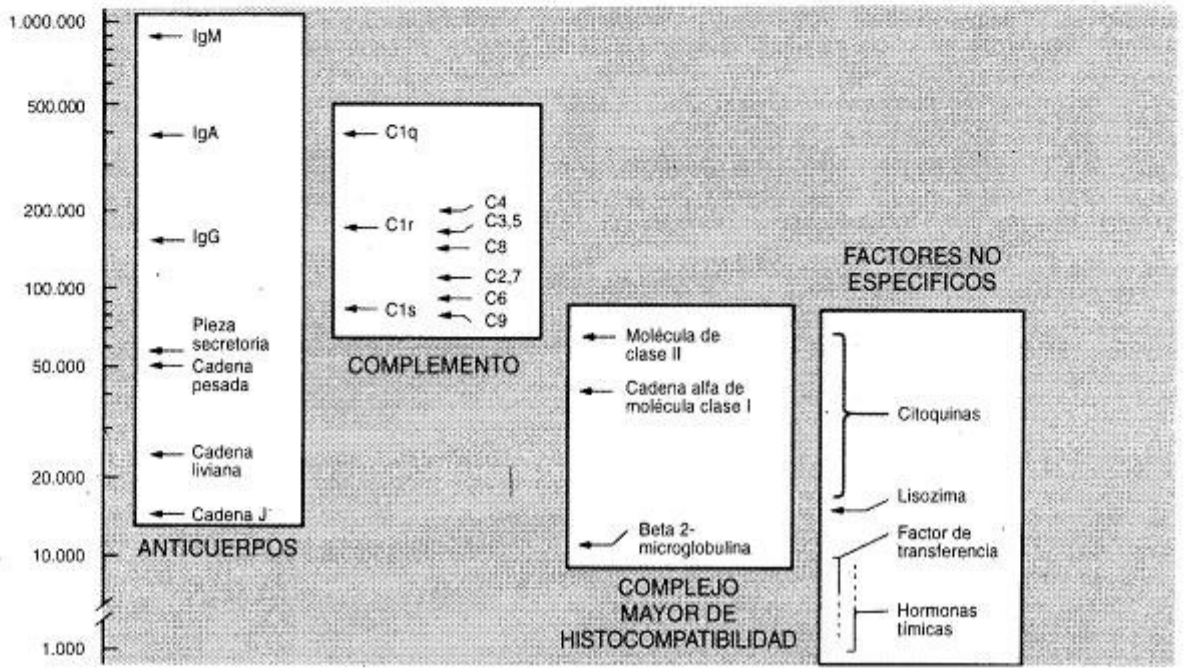


Gráfico comparativo entre pesos moleculares diversos



43. Hitos en la historia de la inmunología

1798: Jenner: vacunación contra la viruela: el amanecer de la inmunología.
1881-5: Pasteur: vacunas atenuadas (cólera, antrax, rabia).
1882: Metchnikoff: fagocitosis en la estrella de mar.
1888: Roux: bacilo de la peste bubónica; anticuerpos-antitoxinas contra la difteria
1890: Von Behring: protección pasiva contra el tétanos por anticuerpos específicos.
1891: Koch: fenómenos de hipersensibilidad retardada al describir la respuesta a la tuberculosis.
1893: Buchner: detección de un factor sérico lábil a la temperatura (sistema complemento).
1896: Widal: estudio de la fiebre tifoidea y su diagnóstico por anticuerpos.
1897: Erlich: teoría de las cadenas laterales para explicar la producción de anticuerpos (hoy, receptores).
1900: Landsteiner: importancia de los grupos sanguíneos ABO en la transfusión de sangre.
1902: Portier y Richet: descripción del fenómeno de hipersensibilidad o anafilaxia con el perro Neptuno y la inyección de anémona del mar.
1903: Arthus: fenómeno de anafilaxia local.
1906: Von Pirquet: descripción del fenómeno de alergia.
1910: Dale: caracterización de la histamina como amina biógena partícipe en los fenómenos de hipersensibilidad.
1917: Landsteiner: descripción de los haptenos, transportadores o carriers y la especificidad de los anticuerpos.
1922: Fleming: aislamiento y caracterización de la lisozima.
1924: Glenny: importancia de los adyuvantes.
1930: Gorer: descripción de los antígenos del trasplante.
1938: Tiselius y Kabat: identificación de los anticuerpos como pertenecientes a las gammaglobulinas.
1943: Chase: transferencia de la hipersensibilidad retardada mediante la administración pasiva de células linfoideas.
1944: Medawar: establece que el rechazo de un transplante es una forma de respuesta inmune.
1945: Coombs: descripción del test del consumo de antiglobulinas para detectar autoanticuerpos antieritrocitos.
1947: Owen: hallazgo de la tolerancia en animales gemelos.
1952: Bruton: identificación de las causas de la agammaglobulinemia
1953: Billingham, Brent y Medawar: inducción de la tolerancia neonatal.
1956: Glick: descripción de la dependencia de la bolsa de Fabricio (bursa) en la síntesis de anticuerpos.
1956: Roitt y Doniach: autoanticuerpos en las enfermedades tiroideas.
1957: Isaacs y Lindenman: identificación del interferón.
1958: Gell y Coombs: clasificación de los fenómenos de hipersensibilidad.
1959: Porter y Edelman: clivaje enzimático de la molécula de una inmunoglobulina y obtención de fragmentos funcionalmente importantes.
1959: Gowans: descubrimiento de la recirculación de los linfocitos.
1959: Burnet: teoría de la selección clonal.
1960: Nowell: detección de la transformación linfocitaria o blástica mediante el empleo de mitógenos (fitohemaglutinina).
1961-2: Miller y Good: importancia del papel del timo en la respuesta inmune.
1965: Di George: descripción de su síndrome de deficiencia primaria de la función tímica por ausencia o aplasia o hipoplasia del timo.
1966: David, Bloom y Bennet: activación del macrófago por las citoquinas.
1966-7: Claman, Davies y Mitchison: fenómeno de cooperación T-B.
1971: Gershon: supresión por células T.
1974: Jerne: teoría de la red o de los idiotipos-antiidiotipos en la regulación de la respuesta inmune.
1975: Zinkernagel. Doherty y Bevan: reconocimiento dual por LT.
1975: Köhler y Milstein: producción de anticuerpos monoclonales por un hibridoma.
1980: erradicación de la viruela.
1981: descripción y aceptación de una nueva pandemia, el SIDA.
1983-5: definición de la estructura y la genética del receptor del LT.
1986: procesamiento del antígeno y ensamble del péptido y la molécula de histocompatibilidad.
1987: Bjorkman: estructura de la molécula de clase I del complejo mayor de histocompatibilidad.

Algunos problemas no resueltos

SIDA: ¿por qué mueren tantos LTCD4 si los infectados son pocos? ¿se logrará elaborar una vacuna eficaz?
Autoinmunidad: ¿es todo el proceso debido al desencadenante viral?
Cáncer: ¿puede la inmunidad ayudar en algo?
Citoquinas (interleukinas, interferones, factores de crecimiento): ¿hasta dónde llegará su utilidad terapéutica?
HLA y enfermedades: ¿cómo y por qué están ambos asociados?
Trasplantes de órganos humanos: ¿cuáles son los antígenos críticos y será posible inducir una tolerancia específica?
Inmunodeficiencias: ¿será la terapia génica su solución definitiva?
Macrófagos: ¿cómo reconocen lo no propio?
Redes idiotipicas: ¿cuán importantes son en la regulación de la respuesta inmune y cómo podrían ser manipuladas beneficiosamente?
Psiconeuroinmunología: ¿realidad o ficción?
Linfocitos T: ¿es real la división LTCD4 Th1/Th2? ¿existen realmente las células T supresoras? ¿cómo puede un mismo receptor T ser seleccionado en forma positiva y negativa?
Vacunas: ¿las parasitosis humanas podrán ser erradicadas? ¿cómo funcionan las vacunas con "ADN desnudo"?

44. La clasificación por los CD

Los números de CD (cluster de diferenciación) son utilizados para identificar a **antígenos de la superficie celular** que pueden ser diagnosticados por **anticuerpos monoclonales**. Algunos de ellos (por ejemplo: CD25, 35, 71) son claramente moléculas funcionales mientras que otros CD (por ejemplo: CD3, 4, 8) son ampliamente utilizados como **marcadores** identificatorios de membrana. La lista que se expone corresponde al Consenso del último Workshop Internacional (1993) sobre el tema. Además de la célula donde se encuentra se consigna entre paréntesis la función conocida.

CD	*Célula*
1	timocitos; célula presentadora de antígenos.
2	LT; NKC (LFA 3R).
3	LT.
4	LT colaborador; algunos macrófagos.
5	algunos LT; LB.
6	LT; algunos LB.
7	LT; NKC.
8	LT citotóxico.
9	pre-B; mieloides.
10	pre-B; leucemias.
11a	molécula de adhesión (LFA-1)
11b	molécula de adhesión (CR3)
11c	molécula de adhesión (CR4)
12	mieloides.
13	mieloides; endoteliales.
14	monocito; macrófago (LBPR o proteína que se une a lipopolisacáridos).
15	mieloide.
16	mieloide; NKC (FcR III o receptor para el Fc de las Ig).
17	plaquetas; mieloides.
18	igual que el CD 11.
19	LB.
20	LB (canal del calcio).
21	LB (CR2 o receptor del complemento y receptor para el virus de Epstein-Barr).
22	LE.
23	LB; mieloides; (receptor para el Fc-épsilon).
24	L3; granulocitos.
25	L3; ll activado; macrófago (receptor para la IL-2 cadena alfa).
26	LB; LT activado; macrófagos.
27	LD; algunos B.
28	LB; algunos LT.
29	muchas células (adhesión).
30	LB; LT activado.
31	LB; plaquetas; mieloides.
32	mieloides; LB (receptor para el Fc de la IgG o FcR II).
33	mieloide.
34	stem-cells o células troncales.
35	mieloide; LB (receptor para el complemento o CR1).
36	monocitos; plaquetas (receptor para LDL o lipoproteínas de baja densidad).
37	LB; algunos LT.
38	LB; LT activados; timocitos.
39	LB; LT activados.
40	LB; células interdigitadas.
41	plaquetas.
42	plaquetas.
43	mieloide.
44	mieloides; hematíes.
45	todos los leucocitos.
46	todos los leucocitos.
47	(embolias las células)
48	todos los leucocitos.
49a-f	todos los leucocitos (adhesión).
50	todos los leucocitos (o ICAM-1 o molécula de adhesión intercelular-3).
51	macrófagos; células endoteliales.
52	leucocitos.
53	todos los leucocitos.
54	LB; LT activados; macrófagos (o ICAM-1 o molécula de adhesión-1).
55	leucocitos.
56	NKC (molécula de adhesión neural o NCAM).
57	LB; algunos LT; NKC.
58	leucocitos (LFA-3)
59	leucocitos.
60	plaquetas; algunos LT.
61	plaquetas (con CD 41).
62	plaquetas.
63	plaquetas; leucocitos.
64	monocitos; macrófagos (receptor para el Fc de la Ig o FcR I).
65	mieloides.
66	granulocitos.
67	granulocitos.
68	macrófagos.
69	LB; LT activado; NKC; macrófagos.
70	LB; LT activado.
71	células en proliferación (receptor para la transferrina o TRF).
72	LB.
73	LB; algunos LT.
74	LB; algunos monocitos; macrófagos (cadena invariante de la molécula de histocompatibilidad).
75	LB; algunos LT.
76	LB; NKC; algunos LT.
77	LB activados.
78	LB.
79	LB.
80	LB activado; LT; monocitos
81	LB; LT; NKC; monocitos
82	LB; LT; NKC; monocitos; epiteliuales; endoteliales.
83	LB; LT activados; células dendríticas.
84	LB; LT; macrófagos; leucemias.
85	LB; plasmocitos; monocitos.
86	LB; monocitos.
87	mieloides.
88	mieloides (receptor de C5a o anafilotoxina II).
89	LB; LT; mieloides; (receptor para el Fc-alfa).
90	timocitos; cerebro; (Thy-1).
91	monocitos; macrófagos; (receptor para la alfa-2-macro -loculina).
92	muchas células.
93	mieloides.
94	LT; NKC.
95	LB; LT.
96	LT; NKC activada.
97	LD ; LT activados.
98	LB; LT; NKC; plaquetas.
99	LB; LT; mieloides.
100	LB; LT; NKC; mieloides.
101	LT; NKC; mieloides.
102	células endoteliales (o ICAM-2 o molécula de adhesión intercelular-2).
103	LT (intestinales).
104	células epiteliales y endoteliales.
105	células endoteliales.
106	células endoteliales (VCAM-1 o molécula de adhesión de vascular-1).
107	NKC; células endoteliales.
108	LT; NKC; células endoteliales
109	monocitos; cél. endoteliales
115	monocitos; macrófagos (receptor para los factores estimulantes de colonias de monocitos o MCSF-R).
116	monocitos; macrófagos (receptor para los factores estimulantes de colonias de granulocitos y monocitos o GM-CSF-R).
117	hematopoyéticas (receptor para el factor stem-cell o SCF-R).
118	Lt activados
119	muchas células (receptor para el IFN-gamma).
120	muchas células (receptor para el factor de necrosis tumoral).
121	LB; LT (receptor para IL-1).
122	LT; NKC (receptor para IL-2 cadena beta).
124	LB; LT; (receptor para IL-4).
126	muchas células (receptor para IL-6).
127	muchas células (receptor para IL-7).
128	LT; mieloides; (receptor para IL-8).
130	muchas células (asociado al receptor para IL-6).

act., activada; APC, célula presentadora de antigenos; α 2M, α 2M macroglobulina; CR, receptor para el complemento: EBV, virus de Epstein-Barr; endo, célula endotelial; epi, epitelio; FCR, receptor para el Fc; I/V/N-CAM, molécula de adhesión intercelular/vascular/neural; IDC, célula interdigitada; Ii, cadena invariante del CMH; IL-2R (etc), receptor para el IL-2; LBP, proteína que adsorbe lipopolisacáridos; LFA, antigeno funcional leucocitario; LDL, lipoproteína de baja densidad; mac, macrófago; mono, monocito; NK, células killer o células asesinas; RBC, eritrocito o hematíe; SCF, factor de las células stem o troncales; TF, transferrina.

Indice

La numeración hace referencia a capítulos, los números en negrita se refieren a los que tratan los temas con mayor amplitud.

Acido ascórbico, 8
ADCC, 9
Adenoides, 11
Adrenalina, 33
Adyuvante de Freund, **41**
Adyuvantes, 36, 41
Afinidad, **19**, 34
Agammaglobulinemia, 39
Agresinas, 27
Alergia, 33
Alimentos, 21
Aloinjerto, 37
Alotipo, 16
Amebas, 3,29
Amígdala, 11
Aminas vasoactivas, 6, 33
AMP, GMP cíclicos, 33
Anafilaxis, 33
Anafilotoxina, 5, 6
Anemia hemolítica, 36
Anemia perniciosa, 36
Anfibios, 3
Anticuerpo monoclonal, 9, 16
Anticuerpo, 2
  deficiencia, 39
  diversidad, 15
  efectos indeseables, 32
  estructura, 16
  respuesta, 18
Anticuerpos, retroalimentación, 18
Antígeno carcino-embrionario, 31
Antígeno suicidio, 21, 37, 38
Antígeno TL, 9
Antígeno, **2**, 18
  división, 31
  embrionario, 31
  específico de tumor, 31
  oral, 21
  presentación, 7, **17**, 18, 19
  secuestro, 36
  suicidio, 21, 37, 38
Antígenos Qa, 13
Antígenos secuestrados, 36
Antígenos Ly, 9
Antígenos LyT, 9
Antihistamínicos, 33
Aparato de Golgi, 8, 17
Apoptosis, 9, 10
ARN de doble cadena, 41
Arteritis temporal, 34
Artritis reumatoidea, 34, 36
Artrópodos, 3
Asma, 33
Aspergillus, 28
Ataxia telangiectasia, 39
Atopía; atópico, 33
Autoanticuerpo, 26, 27, 29, **36**
Aves, 3
Avidez, 19
Azatioprina 38

Babesia, 29
Bacteria, 27
BALT, 11
Basófilo, 4, 20, **33**
Bazo, 11
BCG, 31, 41
β2-microglobulina, 13
Bolsa de Fabricio, 10
Borrelia, 27

C, 1-9 (complemento), 5
Cadena invariante, 17
Cadena J, 16
Cadena kappa, 16
Cadena lambda, 16
Cadena liviana, 16
Calcio, 5, 33
Candidiasis, 28
Cápsula bacteriana, 8, **27**
Catalasa, 8
Catepsina, 8
Célula
  B, 9
  K, 9, 19, 25
  NK, 2, 9, 31
  mastocitaria, 2, 4, 6, 33
  mieloide, 4, 8
  T, 9
  plasmática, 4, 9, 15
  troncal, 4
Célula B, ver linfocito B,
Célula de Kupffer, 7, 34
Célula de Langerhans, 7
Célula dendrítica, 7
Célula endotelial, 7
Célula epitelioide, 20, 35
Célula formadora de rosetas, 9
Célula gigante, 20, 35
Célula K, 9, 19, 25
Célula M, 11
Célula plasmática, 4, 9, 15, 18
Célula reticular, 7
Célula T, ver linfocito T
Célula T colaboradora, 9, 18
Célula T killer, 20
Célula T supresora, 9, 18, 21
Célula troncal, 4
Célula velo, 7
Células nurse, 10
Centro germinal, 11,18
CGD, 39
Ciclofosfamida, 38
Ciclosporina-A, 38
Ciclostomas, 3
Citoquinas, 23
Citostasis, 31
Citotoxicidad, 20
  dependiente de anticuerpos, 19
Clases de inmunoglobulinas, 16
Clonal
  eliminación, 21, 38
  proliferación, 18
  selección, 18, 20

Clono híbrido, 4
Clonorchis, 30
Clorambucil, 38
CMH, **13**, 37
Coagulación intravascular diseminada, 34
Coagulación sanguínea, 6
Cobre, 39
Coestimulación, 14
Coley, 31
Complejos imnunes, **19**, 34
Complemento, 2, 5, 6, 34
  deficiencias, 39
  receptores, 5
CON A, 9
Cooperación, 2, 18
Corales, 3
Corpúsculo de Hassall, 10
Corynebacteria, 41
Crioprecipitación, 19
Cryptosporidium, 29
CSF, 4,23
Cultivo mixto linfocitario, 37
Deficiencia de ADA, 39
Desequilibrio de ligamento, 13
Determinante antigénico, 19
  Dextran, sulfato de dextran, 9
  Diabetes, 36
  Difteria, 27
  Disgenesia reticular, 39
Dominio de inmunoglobulina, 12,16
Drogas antiproliferativas, 38
Drogas antinflamatorias, 33,38
Drogas y autoinmunidad, 36
  e inmunosupresión, 38, 39

E, Metchnikoff, 3
Edad e imnunidad, 39
El feto como transplante, 37
Embarazo, 37
Emociones, 24,33
Endonucleasas de restricción, 3
Enfermedad de Addison, 36
Enfermedad autoinmune, 1, **36**
Enfermedad de Chediak-Higashi, 39
Enfermedad de Crohn, 35
Enfermedad del suero, 34
Enfermedad granulomatosa crónica, 39
Eosinófilo, 4, 8, 30, 35
Equinodermos, 3
Esclerosis múltiple, 26
Espondilitis anquilopoyética, 13
Esponjas, 3
Esquistosomiasis, 30
Estafilococos, 27
Esteroides, 28, 38
Estreptococos, 27, 35
Exclusión alélica, 16
Exotoxina, 27

F.M.Burnet, 21
Factor estimulante de colonias, 4
Factor B, 5
Factor D, 5
Factor de necrosis tumoral, 23, 31

Factor de transferencia, 28, 31, 41
Factores B y D, 5
Fagocitosis, 7, **8**
Fagosoma 8
Fasciola, 30
Fibrosis, 6, 35
Fiebre amarilla, 26
Fiebre recurrente, 27
Filaria, 30
Flagelos, 27
Fragmento Fab de la inmunoglobulina, 16
Fragmento Fc de la inmunoglobulina, 16
Fuerzas hidrofóbicas, 8,19
Fuerzas de Van der Waals, 19

Ganglio linfático, 11
Genes, 10
  de inmunoglobulinas, 12, 13, **15**
  del receptor CMH, 12, 13
  del receptor T, 12; 14
Genes ligados al X, 39
Granulocitos, 4
Granuloma, 6, 20, **35**
Grupos sanguíneos, 37
Grupos sanguíneos Rhesus, 37

Hapteno, 18
Hemopoyesis, 4
Hidróxido de aluminio, 41
Hierro, 8, 39
Hígado fetal, 10
Hipersensibilidad, 1, **32**
Hipersensibilidad de Jones-Mote, 35
Hipersensibilidad retardada **20**, 31, 35
Histamina, 6, 33
Histoplasmosis, 28
HLA, H2, 13
Hongos, 28

Idiotipos, 22
Ig, ver inmunoglobulinas,
Ig, 16, 26, 27
IgD, 16
IgE, 16, 30, 33
IgG, 16, 19
IgM, 16
Infección oportunista, 29
Inflamación aguda, **6**, 33, 34
Inflamación crónica, 35
Influenza, 26
Injerto vs. huésped (GVH), 37
Inmunidad, 2
  mediada por células, 20
  concomitante, 30,31
Immunidad contra microorganismos, 25
Inmunidad mediada por células, 20
Inmunidad adaptativa, 1, 2
Inmunidad concomitante, 30, 31
Inmunidad contra la infección, 25, 30
Inmunidad anti-viral, 26
Inmunización
  activa, 1, 41
  pasiva 41
Inmunización fetal, 21
Inmunoadherencia 7
Inmunocomplejos, 19, 34
Inmunodeficiencia combinada severa, 39
Inmunodeficiencia, 39
Inmunoestimulación, 31, **41**
Inmunoglobulinas (Ig)
  clases, etc, 16
  deficiencia, 39
  función, 16, 19
  superfamilia, 12
Inmunosupresión, 26, 29, 38
Intensificación, 21, 31, 38
Interferón, 2, 23, 26, 31
Interleukinas, 20, 23

KAF, 5
Kuru, 26

Lactoferrina, 8
LAF, 20, 23
Lamprea, 3
Lecitinas, 9
Leishmaniasis, 2, 9
Lepra, 27
Leucotrienes, 6, 34
Línea germinal, 14, **15**
Linfocito B, **9**, 18
  activación policlonal, 29, 36
  deficiencia, 39
Linfocito T, 9, 16
  citotóxico, 9, 20
  colaborador, 9, 18
  receptor, **14**, 18, 20
  supresor, 9, 18, 21
  vigilancia, 31
Linfocito, 2, 9 (Ver también linfocito B y linfocito T)
Linfokinas, 20, 23
Linfoma de Burkitt, 31
Linfotoxina, 20, 23, 31
Lipopolisacárido, 9, 27
Liposoma, 41
Lisis, 5, 19, 25
Lisis reactiva, 19
Lisoma 8, 9, 13
Lisozima, 2, 8, 27
LPS, 9, 27
Luz ultravioleta, 11, 31

Macrófago, 2, 7, 8, 18, 20, 21, 35
  activación, 31, 41
Magnesio, 5
Mala nutrición, 39
Malaria, 29
MALT, 11
Mastocito, 2, 4, 6, **33**
MBP, 5,39
Médula ósea 4, 10
  transplante, 37, 41
Membrana basal, 34
Memoria, 2, 18, 20
Mesangio, 7, 34
Miastenia gravis, 36
Micobacteria, 27
Micoplasma, 26
Micosis circinada, 28
Microfilamento, 8
Microglia, 7
Microtúbulo, 8
Mieloma, 16
Mieloperoxidasa, 8
Mitógeno de fitolaca, 9
Moléculas de adhesión, 6, 12, 14
Moluscos, 3
Monocito, 4, 6, 7, 35
Mordedura de serpiente, 41
Muerte celular programada
Muramidasa, 2, 8, **27**
Mutación somática, **15**, 36

Narcolepsia, 13
Neumococos, 27
Niridazole, 38
No-propio, 1, 21, 36

O.C.Bruton, 39
Oncocercosis, 30
Oncogenes, 26, 31
Opsonización, **8**, 25
Osteoclasto, 7
Oxido nítrico, 8

P.G.R. Gell, 32
Papaína, 16
Paracortical, 11
Parásitos, 3, 30
Peces, 3
PEG, 19
Pepsina, 16
Peptidoglicano, 27
Perforina, 20
Permeabilidad vascular, **6**, 33, 34, 35
Peróxido de hidrógeno, 8
Pez bruja, 3
PHA, 9
Picaduras de insectos, 33
Piel, 11, 25, 30
Pieza secretoria, 16
Pinocitosis, 8
Placas de Peyer, 11
Plasmaféresis, 38
Plaquetas, 4, 6, 7, 32, 33
Platelmintos, 30
Pneumo cystis, 28, 29
PNP, 9, 39
Polen, 33
Poliarteritis nudosa, 34
Polimorfonucleares, 4, 6, 7, 8, 32, 34
Polisacáridos, 27, 41
PPD, 9
Premunición, 29
Presentación antigénica, 2, 7, 17, 18, 20
Prion, 26
Properdina, 5
Propio, 1, 21, 36
Prostaglandinas, 6
Proteína C reactiva, 5, 6
Proteína M, 27
Proteínas catiónicas, 4, 8
Proteínas de fase aguda, 6
Protozoos, 3,29
Pulmón, 11
Pulmón del granjero, 28

Quimiokina, 6, 23
Quimiotaxis, 6, 24

R.R.A., Coombs, 32
Rayos X, 4, 37, 38
Reacción de Arthus, 34

Reacción de Schwartzmann, 34
Reacción de la PCA, 33
Reacción cruzada, 36
Reagina, anticuerpo reagínico, 33
Receptor poli-Ig, 12
Receptores
  Fc, 8, 9
  C3, 8, 9
Redes idiotípicas, 18,21,22
Región I , 13
Región J, 15
Región constante (Ig), 15,16
Región variable (Ig) , 15,16
Reptiles, 3
Respuesta inmune, 1, 18, 20
Respuesta secundaria, 18,20
Respuesta tuberculínica, 20
Retículo endoplasmática, 8, 15
Retrovirus, 26, 31, 40
Rickettsia, 26

Saco vitelino, 10
Salmonella, 27
Sarampión, 26, 39, 41
Sarcoidosis, 35
SCID, 39
Secuestro, 25, 35
Sensibilidad de contacto, 35
Serotonina, 33
Shigella, 27
Shock endotóxico, 32
SIDA, 26, 39, 40
Sífilis, 27, 36
Síndrome de Di George, 39
Síndrome de Nezelof, 39
Síndrome de Wiskott-Aldrich, 39
Sistema retículoendotelial, 7
Sitio de combinación, 16, 19
Sitios privilegiados (transplantes), 37
SLE, 34, 36
Subclases (Ig), 16
Suero antilinfocitario, 38
Superantígeno, 14, 21
Superóxido, 8

T3, T4, T8, 14
TAP, 17
TCGF, 20, 23
Tejido linfático del intestino, 11
Terapia reciariana, 38
Terapia de reemplazo, 41
Test de Mantoux, 35
Tétanos, 27,41
TGFβ, 23
Thy 1 (theta), 9, 12
Tiburones, 3
Tifoidea, 27
Tifus, 26
Timo, 10
  deficiencia, 39
  transplante, 41
Timosina, 4, 10, 39
Tipificación tisular, 37
Tiroiditis, 32, 34, 36
Tolerancia, 21, 38
Toxina, 27
Toxoide, 41
Toxoplasmosis, 29
Tracoma, 26
Trasformacibn blástica 4,9
Trasfusión de sangre, 37
Trasportador, 18
Trasplante corneal, 37
Traspiante idéntico, 37
Trasplante renal, 37
Trasplante xenogénico, 37
Trasplantes, 37
Tripanosoma, 29
Trombocitopenia, 36
Tuberculosis, 27
Tumores, 31, 39, 41
Tunicados, 3

Vacuna antirrábica, 41
Vacunación, 1, 22, 41
Variación antigénica, 26, 29
Vénula post-capilar, 10
Vía clásica, 5
Vía alternativa, 5
Viruela, 26, 41
Virus de Epstein-Barr (EBV), 26
Virus de la hepatitis, 26, 34
Virus herpes, 26
Virus polio, 26
Virux Pox, 26

Zinc, 39
Zona marginal, 11
Zoonosis, 26, 27

Universidad del Mar
80003381
Sede Iquique

SEXTA EDICION

Inmunología en esquemas

Inmunología en esquemas presenta una visión amplia de la inmunología con el auxilio de una serie de esquemas inteligentemente preparados para mostrar los mecanismos que intervienen en los procesos inmunológicos.

Inmunología en esquemas:

- es un texto que puede ser leído como una historia continua, comprensible para el neófito con descripciones detalladas de cada ilustración como una minienciclopedia que puede ser consultada rápidamente.

- está dividido en novedosas secciones, tales como: inmunidad natural; bases celulares moleculares de la respuesta inmune adaptativa; inmunidad contra la infección y los tumores; inmunodeficiencias y vacunas.

- incluye datos importantes sobre la evolución, las redes idiotípicas e inmunidad y el sistema nervioso central.

- se incorpora un listado actualizado y sencillo sobre la clasificación por los CD.

Inmunología en esquemas seguirá llamando la atención de los estudiantes de ciencias biomédicas que desean un rápido pero concienzudo conocimiento de la inmulogía.

Nota del editor: el libro tiene traducciones del inglés al italiano, japonés, chino, alemán y español.

CTM
Servicios
Bibliográficos
s. a.